



---

# *Appels à projets de recherche sur la santé environnement et la santé au travail 2013*

---

*Résumés des dossiers retenus pour financement<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> La décision finale de financement de ces projets est conditionnée au succès des procédures de conventionnement propres à chaque financeur

<b>RESUME AEROSTACHYTOX.....</b>	<b>4</b>
<b>RESUME ALZHEIM .....</b>	<b>6</b>
<b>RESUME BETABPS .....</b>	<b>8</b>
<b>RESUME CARDIOX .....</b>	<b>10</b>
<b>RESUME CHEMPSY .....</b>	<b>12</b>
<b>RESUME CIREC.....</b>	<b>14</b>
<b>RESUME CREST .....</b>	<b>16</b>
<b>RESUME DOSIT .....</b>	<b>18</b>
<b>RESUME ELSE .....</b>	<b>20</b>
<b>RESUME EVALPE .....</b>	<b>22</b>
<b>RESUME EVIREF .....</b>	<b>24</b>
<b>RESUME EXP-ALBO .....</b>	<b>26</b>
<b>RESUME EXPO_WPT.....</b>	<b>28</b>
<b>RESUME GEOCAP-PAST .....</b>	<b>30</b>
<b>RESUME HELME-UV .....</b>	<b>32</b>
<b>RESUME ICARE-ANTILLES .....</b>	<b>34</b>
<b>RESUME IGE-ESTELLE .....</b>	<b>36</b>
<b>RESUME MECAGENOTOX .....</b>	<b>38</b>
<b>RESUME MICROG-1800.....</b>	<b>40</b>
<b>RESUME MOBI-KIDS .....</b>	<b>42</b>
<b>RESUME MODEXPRO .....</b>	<b>44</b>
<b>RESUME MYCO-TOX.....</b>	<b>46</b>

<b>RESUME NANOGUT .....</b>	<b>48</b>
<b>RESUME NANORESP .....</b>	<b>50</b>
<b>RESUME NANOSPIKE .....</b>	<b>52</b>
<b>RESUME PATER .....</b>	<b>54</b>
<b>RESUME PESTIPOP .....</b>	<b>56</b>
<b>RESUME POPEYE.....</b>	<b>58</b>
<b>RESUME RECORD-GPSBRUIT .....</b>	<b>60</b>
<b>RESUME QAIHOSP .....</b>	<b>62</b>
<b>RESUME RF-BIOCELL.....</b>	<b>64</b>
<b>RESUME RISQUE.....</b>	<b>66</b>
<b>RESUME SENSI-RF.....</b>	<b>68</b>
<b>RESUME SPEPI .....</b>	<b>70</b>
<b>RESUME TETROLS .....</b>	<b>72</b>
<b>RESUME TOXICOGENOMIC2.....</b>	<b>74</b>
<b>RESUME VIRASI .....</b>	<b>76</b>

---

# Résumé Aerostachytox

---

**Responsable scientifique** : M. Jean-Denis Bailly

**Organisme** : Ecole Nationale Vétérinaire UMR Inra-INP-UPS 1331 Toxalim- Toulouse

---

## 1. Titre

## Projet complet

24 mois

Danger lié à l'inhalation de mycotoxines produites par *Stachybotrys chartarum* lors de son développement dans les fourrages

---

## 2. Questions à la recherche

ABIO 1 - Caractérisation du danger (techniques de détection notamment approches quantitatives, outils moléculaires, indicateurs) liés à la présence d'agents biologiques pathogènes pour l'homme

AIRR AIR 3 - Evaluation de l'exposition et des risques afférents aux substances dangereuses, aux agents pathogènes et aux particules (COV par exemple) présents dans l'air de lieux peu étudiés (commerces, bureaux, établissements de soins)

AIRR AIR 4 - Etudes ou outils visant à identifier l'effet d'aérocontaminants du milieu de travail en général notamment les aérocontaminants ou agents chimiques allergisants du milieu de travail

---

## 3. Résumé

---

### Objectif détaillé

Les mycotoxines sont des contaminants fréquents des matières premières végétales. Leur ingestion a fait l'objet de nombreuses études et abouti à la détermination de normes et recommandations dans les aliments. L'inhalation de particules fongiques mises en suspension lors de la manipulation des matrices contaminées représente une voie alternative d'exposition humaine aux mycotoxines, importante pour certaines professions à risque, comme les agriculteurs, très peu documentée à l'heure actuelle.

L'objectif général de ce projet est de caractériser le danger associé à l'inhalation de mycotoxines aérosolisées lors de la manipulation des fourrages contaminés.

Notre étude portera sur *Stachybotrys chartarum*, champignon contaminant fréquemment les substrats celluloseux et espèce productrice de plusieurs mycotoxines appartenant à la famille des trichothécènes macrocycliques. Le développement de *S. chartarum* dans l'environnement serait responsable de diverses pathologies en particulier chez les agriculteurs qui sont plus exposés à ce contaminant. A l'heure actuelle, les connaissances concernant les conditions de toxigenèse, la nature et la proportion des différentes toxines produites en fonction des souches ainsi que la toxicité de ces mélanges restent très limitées.

Notre démarche consistera à caractériser les déterminants biotiques et abiotiques de la toxigenèse de cette espèce fongique, à appréhender le transfert « substrat-air » lors de la manipulation des fourrages contaminés et enfin, à étudier la toxicité des mélanges de mycotoxines produites.

Le développement d'outils de surveillance en continu [Composés Organiques Volatils (COV) émis lors de la toxigenèse] et d'identification moléculaire spécifique des souches toxigènes dans l'environnement agricole complètera le projet.

---

### Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

L'inhalation de particules fongiques représente une voie d'exposition humaine aux mycotoxines, potentiellement importante. Pour autant, les dangers associés à ce mode d'exposition sont méconnus. Notre projet permettra de caractériser le danger associé à l'inhalation des mycotoxines, de déterminer les conditions abiotiques favorisant la toxigenèse, la nature et la proportion des toxines produites ainsi que la cytotoxicité des mélanges.

L'originalité de ce projet repose sur la complémentarité des expertises des partenaires qui permettra d'aborder les différents aspects de la problématique des toxicoses respiratoires en mettant à profit les outils et savoir-faire développés par le consortium, à savoir :

- une collection de 50 souches de *S. chartarum* provenant de zones et de contextes épidémiologiques différents (Partenaires 1 et 2)
- une méthode de multidétection des trichothécènes macrocycliques par HPLC-MS (P1)
- une méthode de mesure des COV produits lors du développement fongique (P3)
- les outils nécessaires à la caractérisation moléculaire des souches fongiques (P2)
- les outils nécessaires à la caractérisation de la cytotoxicité de mélanges de mycotoxines (P1)

### Argumentation du choix des questions

Notre projet permettra de valider des outils pour évaluer l'exposition, et le risque afférent pour les agriculteurs lié à la présence et au développement de *S. chartarum* dans leur environnement (Question AIRR AIR.3).

L'analyse de l'impact des facteurs biotiques et abiotiques sur la toxigenèse de *S. chartarum* et sur la composition des mélanges de toxines produites (nature et proportion), ainsi que l'étude de leur toxicité respective sur un modèle représentatif de l'exposition humaine (cellules pulmonaires) apportera des informations indispensables pour identifier l'effet de ces aérocontaminants (Question AIRR AIR.4). Enfin, l'analyse de la production de COV spécifiquement associés à la toxigenèse et la caractérisation moléculaire des souches permettra de proposer des outils de surveillance, de diagnostic et d'évaluation des risques pour la santé (Question ABIO.1).

### Description des méthodes mises en œuvre

Année 1 : caractérisation moléculaire et étude de l'implication des facteurs biotiques et abiotiques sur la toxigenèse de 50 souches de *S. chartarum* (P1, P2). La nature et la proportion des différentes molécules synthétisées seront analysées par HPLC-MS (P1). L'émission de COV associés à la toxigenèse sera appréhendée par GC-MS (P3). En parallèle, un banc expérimental permettant de simuler et caractériser la production d'aérosols toxiques à partir de la manipulation d'un fourrage sera développé (P3).  
Année 2 : étude de l'aérosolisation et de la toxicité des mélanges de toxines. Des isolats, sélectionnés suivant leur profil de toxigenèse, seront utilisés pour mesurer la proportion des toxines pouvant être aérosolisées lors de manipulation de fourrages contaminés (P1-P3). La toxicité des mélanges initiaux et des mélanges aérosolisés sera caractérisée sur culture de cellules pulmonaires humaines (P1).  
In fine, cette étude devrait permettre de disposer de bases pour l'élaboration d'un outil de surveillance des environnements sensibles vis-à-vis du risque toxique.

## 4. Membres participants au projet

### **Equipe 1 : Ecole Nationale Vétérinaire UMR Inra-INP-UPS 1331 Toxalim - Toulouse**

Responsable de l'équipe : M. Jean-Denis Bailly

### **Equipe 2 : CSTB Division Santé – Pôle Recherche et Innovation pour l'Hygiène des Bâtiments - Champs sur Marne**

Responsable de l'équipe : Mme Marjorie Draghi

### **Equipe 3 : Laboratoire de biologie médicale - UMR CNRS chrono-environnement Faculté de médecine-pharmacie – CHRU Besançon**

Responsable de l'équipe : Mme Sandrine Roussel

---

# Résumé ALZHEIM

---

**Responsable scientifique** : M. Laurent Meijer

**Organisme** : MANROS THERAPEUTICS Centre de Perharidy - Roscoff

## 1. Titre

Projet complet

24 mois

Détection, par une méthode de culture cellulaire, de produits potentiellement 'Alzheimerigènes' parmi les produits d'utilisation et d'exposition courantes

## 2. Questions à la recherche

PEST 5 - Lien entre l'exposition et l'impact des pesticides sur la santé humaine et recherche sur les techniques et les pratiques (efficacité des mesures de gestion) permettant de réduire cet impact

ACHIM 2 - Études sur les niveaux d'exposition et évaluation des risques pour les populations vulnérables ou sensibles (enfants, femmes enceintes, personnes atteintes de pathologies...) à des substances toxiques, en particulier cancérigènes, mutagènes reprotoxiques ou les perturbateurs endocriniens (y compris lorsqu'elles sont présentes à des concentrations inférieures au seuil de classement ; résidus de produits ou impurétés CMR présents en concentrations inférieures au seuil de classement 0,1 % pour les cancérogènes et mutagènes et 0,3 % pour les reprotoxiques en considérant différents scénarii de conditions d'usage)

ACHIM 7.2 - Evaluation de l'efficacité des mesures de gestions sur la maîtrise du transfert des contaminants présentant un risque pour la santé humaine (polluants secondaires et métabolites) vers les milieux aquatiques

## 3. Résumé

### Objectif détaillé

Le projet vise à la détection de molécules 'alzheimerigènes' parmi les agents chimiques d'origine anthropique ou naturelle. L'identification et le contrôle de l'exposition à de tels produits chimiques permettrait de ralentir, de diminuer voire d'éradiquer les formes les plus fréquentes de maladie d'Alzheimer (MA).

La MA est caractérisée par la production de peptides amyloïdes  $\beta$  (A $\beta$ ) à partir de l' 'amyloid precursor protein' clivée par des  $\gamma$ -secrétases, et leur agrégation extracellulaire en 'plaques'. Bien qu'il y ait des divergences de vues sur les mécanismes précis, il est généralement admis que certaines formes d'A $\beta$  sous forme oligomérique, en particulier le peptide A $\beta$ -42, considéré comme la forme la plus toxique, soient la cause directe de la neurodégénérescence et du déclin cognitif associés à la MA. Sa production anormale est retrouvée dans les cas de MA précoces, d'origine génétique ('early onset Alzheimer'), mais aussi dans les cas tardifs (plus de 99 % des cas de MA) ('late onset Alzheimer'), non génétiques et où les facteurs épigénétiques et environnementaux (non identifiés) jouent certainement un grand rôle. Nous avons découvert et caractérisé une famille de composés, les AFTINes ('Amyloid Forty Two Inducers'), qui induisent une production massive d'A $\beta$ -42 dans des modèles de cellules neuronales en culture. Ces produits sont des inducteurs de MA en puissance (produits 'Alzheimerigènes'), mais aussi des outils pharmacologiques très originaux.

Ces cellules neuronales en culture nous ont permis de développer une méthode permettant de détecter d'autres molécules 'Alzheimerigènes' parmi les composés auxquels nous sommes exposés dans la vie courante et qui pourraient constituer des agents inducteurs de la MA, plus particulièrement de la forme tardive, très majoritaire. Leur identification et le contrôle de leur utilisation pourraient constituer un premier pas sérieux vers la réduction, voire l'éradication de la MA tardive. Le test de criblage cellulaire, déjà mis au point et opérationnel, permettra de tester tous les agents chimiques regroupés sous le terme de 'human chemical exposome'.

## Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

---

Les 4 médicaments sur le marché pour le traitement de la MA sont peu efficaces et s'attaquent essentiellement à en corriger les symptômes. Si la recherche sur la MA est très active dans le monde (quoique de plus en plus laissée dans les mains des start-ups de biotechnologie et du monde académique), elle est essentiellement orientée vers la recherche de traitements et l'identification de marqueurs précoces. Il semble que notre approche, orientée vers l'identification des causes de la maladie et leur contrôle ou éradication, soit unique, innovante et très performante (faible coût, rapidité et innocuité environnementale du test, non utilisation d'animaux, existence de produits de références).

Nous voyons deux types de développements pour notre système de détection de produits 'Alzheimerigènes'. D'une part nous espérons que notre test sera implémenté par les grandes institutions de veille sanitaire et de surveillance de l'innocuité des produits mis sur le marché (European Chemicals Agency (directive REACH), US Environmental Protection Agency (directive TSCA, Toxic Substances Control Act)). D'autre part, nous pensons que notre test intéressera les industriels producteurs de produits chimiques pour qui l'innocuité de leurs produits, dans notre test, constituera un élément de responsabilité environnementale et de santé publique et donc un avantage compétitif. Les méthodes d'évaluation de la toxicité de produits alternatives à l'utilisation d'animaux sont particulièrement en vogue en Europe et aux USA, et ce fait sera mis en avant dans la communication effectuée sur notre technologie.

## Argumentation du choix des questions

---

A l'heure où les agents chimiques sont de plus en plus évalués et surveillés en raison de l'effet néfaste de certains (produits cancérigènes, perturbateurs endocriniens, inducteurs de la maladie de Parkinson, etc...), il est étonnant qu'aussi peu de recherche ait été effectuée sur l'existence possible de produits chimiques Alzheimerigènes. Notre découverte, fortuite, de l'existence d'une famille de composés montrant cette propriété, constitue une preuve de concept solide, à la fois inquiétante (existence même de tels composés !) et encourageante (méthode au point pour la détection de tels produits chimiques 'Alzheimerigènes', compréhension et prévention de la maladie d'Alzheimer). Notre approche permet, à faible coût, une évaluation solide des propriétés potentiellement 'Alzheimerigènes' des agents chimiques et agents naturels.

Les applications visées par notre projet relèvent de la santé publique et sont focalisées sur la prévention de la MA. En effet, le test cellulaire permettra de cribler des produits auxquels nous sommes tous exposés dans la vie courante et parmi lesquels pourraient se trouver des composés sans toxicité aiguë mais aux propriétés 'Alzheimerigènes'. Ces composés pourraient ainsi contribuer au déclenchement, au développement ou à l'accélération de la MA. Leur utilisation/commercialisation serait donc à réguler de façon stricte. L'objectif est donc l'identification de d'agents chimiques potentiellement dangereux en termes d'induction de la MA.

## Description des méthodes mises en œuvre

---

Les méthodes mises en œuvre s'appuient sur la culture de cellules neuronales, leur exposition aux agents chimiques/naturels, puis dosage par test immunologique ELISA des A $\beta$ -42 et -40. L'Aftine-5 sera utilisée comme inducteur de référence (livrables 1-3). Une chimiothèque 'human chemical exposome' sera constituée (livrable 4). Enfin, une recherche active de partenaires institutionnels et industriels sera effectuée au cours d'une étude de marché et la mise en place de l'activité de prestation de service (livrables 5-9).

## 4. Membres participants au projet

---

### **Equipe 1 : MANROS THERAPEUTICS - Centre de Perharidy - Roscoff**

Responsable de l'équipe : M. Laurent Meijer

### **Equipe 2 : Chimie organique - UMR 8151 CNRS - U1022 Inserm – Université Paris Descartes**

Responsable de l'équipe : M. Hervé Galons

---

# Résumé BetaBPS

---

**Responsable scientifique** : M. Bernard Portha

**Organisme** : Université Paris-Diderot et CNRS Lab B2PE - Unité BFA - PARIS

## 1. Titre

## Etude de faisabilité

18 mois

L'Exposition Périnatale au Bisphénol S (BPS) Programme-t-elle le Pancréas Endocrine et le Risque de Diabète?. Comparaison avec le Bisphénol A (BPA).

## 2. Questions à la recherche

ACHIM 3.1 - Etude des effets des perturbateurs endocriniens (notamment les nonylphénols)

ACHIM 3.2 - Développer les biomarqueurs d'effets spécifiques des perturbateurs endocriniens

ACHIM 3.3 - Développer des méthodes d'essai permettant d'identifier des perturbateurs endocriniens et/ou de mieux connaître leurs effets

## 3. Résumé

### Objectif détaillé

Des études épidémiologiques récentes montrent une association entre exposition au BPA et diabète de type 2 (DT2) et pathologies cardio-vasculaires (Lang et al. 2008). Plusieurs études expérimentales récentes chez l'animal, in vivo ou in vitro démontrent que le BPA exerce un effet délétère sur l'équilibre énergétique et l'homéostasie glucidique (Alonso-Magdalena et al. 2006, 2008; Nadal et al. 2009a; Newbold et al. 2008).

Si les premières études sur les effets à court et long-terme de l'exposition maternelle au BPA ont bien argumenté son impact sur les fonctions gonadiques et le risque tumoral dans la descendance, l'effet du BPA vis-à-vis du métabolisme glucidique de la mère gestante et celui de sa descendance (F1) a été peu exploré (Alonso 2010; Wei 2011) et il n'existe à notre connaissance aucune étude évaluant l'impact de l'exposition maternelle au BPA sur le développement du pancréas foetal.

En outre, dans la mesure où les usages du BPA en lien avec l'alimentation sont en passe d'être interdits par les autorités sanitaires, il paraît maintenant judicieux d'évaluer l'impact des molécules qui lui sont substituées. Parmi celles-ci, le BPS est maintenant communément utilisé et retrouvé dans un nombre important de produits de consommation courante (Liao et al. 2012 ; Liao et al. 2012). Les produits contenant du BPS peuvent donc être labellisés "sans BPA", bien que l'on ne dispose d'aucune donnée quant à son innocuité. Or, le BPS qui a une activité oestrogénique analogue à celle du BPA (Kuruto-Niwa et al 2005), est retrouvé dans les urines dans 80% de la population générale (Liao et al 2012).

Devant l'absence de données concernant le BPS, nous proposons dans ce projet d'évaluer l'impact de l'exposition maternelle au BPS sur le métabolisme glucidique de la mère gestante et celui de sa descendance (F1). L'effet du BPS sera comparé à celui du BPA testé selon le même protocole d'exposition (administration orale via le régime ; les rattes ont accès au régime supplémenté pendant les 15 jours précédant l'accouplement, la gestation et la lactation).

### Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

- Apporter des éléments novateurs et mécanistiques sur l'étiologie des anomalies de l'homéostasie glucidique et du risque de DT2 observés après exposition précoce (périnatale) à des niveaux circulants de BPA analogues à ceux détectés chez les femmes enceintes.

- Caractériser pour la première fois l'impact du BPA maternel sur le développement du pancréas endocrine et les capacités adaptatives de sécrétion de l'insuline chez les descendants devenus adultes (F1). Faire le lien avec les anomalies concomitantes de la tolérance glucidique.

- Caractériser pour la première fois l'impact du BPS sur l'homéostasie glucidique et le risque de DT2.

## Argumentation du choix des questions

---

Ce projet devrait permettre :

- l'identification de l'"imprinting" d'un système endocrine (pancréas endocrine) par un perturbateur endocrinien reconnu (BPA);
- à travers la validation de notre modèle d'étude in vivo de l'action du BPA sur le pancréas endocrine, de proposer ce paradigme pour l'analyse des effets du BPS (substitut au BPA) (et au-delà, d'autres substituts).

## Description des méthodes mises en œuvre

---

A/ Sur la base des études expérimentales publiées avec le BPA, nous avons choisi de compléter le régime standard avec un dosage permettant d'atteindre chez les ratte gestantes un apport journalier de l'ordre de 50 microg par kg de poids corporel (Wolstenholme et al 2012). Ceci permet d'obtenir une concentration sérique de BPA libre de l'ordre de 2-4 ng/ml, valeur analogue à celles rapportées chez des femmes enceintes (1-4 ng/ml) (Vandenberg et al. 2007). Ce protocole servira de protocole de référence pour comparer les effets du BPS (même concentration dans le régime standard). Un groupe de rates recevant le régime standard seul, servira de groupe témoin.

Dans tous les groupes, les concentrations sériques de BPS et de BPA ainsi que de leurs conjugués glucuronide et sulfate seront mesurées par LC-MS/MS (Lacroix et al. 2011), chez les femelles gestantes (G18), les foetus (E18) (F1), les nouveau-nés (N7) (F1) et les adultes (A90) (F1) (réalisé à Toxalim, plateforme AXIOM, Toulouse). Si nécessaire, les concentrations de BPA ou BPS dans le régime seront ajustées de telle sorte qu'elles permettent d'obtenir chez les mères les concentrations sériques souhaitées ci-dessus.

B/ Trois tâches (6 mois/tâche) :

Tâche 1/ Exposition maternelle au BPS, Programmation de la masse bêta-cellulaire (BCM) et Risque de Diabète.

Nous évaluerons le risque de transmission maternelle d'intolérance glucidique/DT2 dans la F1 après exposition au BPS (S) via la mère. Les descendants F1 seront mis au régime standard (C) dès le sevrage.

Tâche 2/ Exposition maternelle au BPA, Programmation de la masse bêta-cellulaire (BCM) et Risque de Diabète.

Nous évaluerons le risque de transmission maternelle d'intolérance glucidique/DT2 dans la F1 après exposition au BPA (A) via la mère.

Tâche 3/ Les groupes 1 et 2 seront comparés aux descendants F1 issus de ratte C accouplées à des mâles C.

C/ Dans chaque groupe, la BCM sera quantifiée chez les foetus E18 et les nouveau-nés N7 et elle sera corrélée avec l'expression (mRNA, protéine, immunolocalisation) de facteurs de transcription (Sox9, Pdx1, Ngn3) et de facteurs de croissance (Igf2, Igf1, Igf1R, insuline) cruciaux pour le développement du pancréas et des cellules bêta (réalisé à B2PE/BFA, Paris).

D/ Dans chaque groupe, le phénotype métabolique adulte sera caractérisé chez les descendants F1 adultes mâles et femelles (croissance, masse grasse corporelle, masse maigre, tolérance glucidique, sensibilité à l'insuline, sécrétion de l'insuline, BCM) (réalisé à B2PE/BFA, Paris).

## 4. Membres participants au projet

---

**Equipe 1 : Université Paris-Diderot et CNRS Lab B2PE - Unité BFA - Paris**

Responsable de l'équipe : M. Bernard Portha

**Equipe 2 : UMR 1331 Toxalim - Inra-INP - Toulouse**

Responsable de l'équipe : M. Laurent Debrauwer

---

# Résumé *CARDIOX*

---

**Responsable scientifique** : Mme Christelle Monteil

**Organisme** : Université de Rouen - UFR médecine-pharmacie ABTE/Toxemac - Rouen

## 1. Titre

## Projet complet

36 mois

Effets cardiovasculaires de polluants atmosphériques d'origine automobile: Etude par inhalation chez le rat de l'effet du NO<sub>2</sub> seul et en mélange dans des gaz d'échappements de moteurs Diesel.

## 2. Questions à la recherche

AIRR AIR 6 - Identification d'indicateurs pertinents pour l'évaluation des expositions chroniques et/ou cumulées à la pollution de l'air (intérieur / extérieur)

AIRR AIR 9 - Identifier des effets à long terme sur la santé du NO<sub>2</sub>, en particulier pour les populations habitant en proximité du trafic routier

## 3. Résumé

### Objectif détaillé

Si les effets des particules d'origine urbaine sont connus depuis de nombreuses années sur la santé humaine, des études épidémiologiques récentes tendent à montrer que l'exposition par inhalation au dioxyde d'azote, émis par les véhicules Diesel, peut également induire des effets néfastes, en particulier sur la fonction cardiovasculaire. L'augmentation de la mortalité liée à des accidents cardiovasculaires a été mise en évidence au moment de pics de pollution en aigu mais des effets à long terme ont également été rapportés, en particulier des accidents ischémiques et le développement d'insuffisance cardiaque chez l'homme, en relation avec des expositions chroniques au NO<sub>2</sub> et/ou aux particules (PM<sub>10</sub> et PM<sub>2,5</sub>). La part relative de ces deux polluants dans les effets sanitaires observés et plus encore l'effet d'une association restent encore difficile à évaluer compte tenu du manque d'informations disponibles et les mécanismes mis en jeu largement méconnus tant pour les effets du NO<sub>2</sub> seul que ceux observés à partir des mélanges complexes tels que les émissions de moteur Diesel.

L'objectif principal de ce projet est de mettre en évidence les effets subchroniques, sur l'appareil cardiovasculaire, du NO<sub>2</sub> seul ou en mélange dans les échappements des moteurs Diesel. Pour cela, nous utiliserons des expositions répétées par inhalation in vivo chez le rat exposé soit à un flux continu d'aérosols constitués d'émissions de moteur Diesel avec ou sans particules, soit à du NO<sub>2</sub> seul. L'effet du NO<sub>2</sub> sur la fonction cardiaque sera évalué par échocardiographie et complété par des évaluations biologiques: (1) Au niveau myocardique une étude de la réponse cellulaire globale sera réalisée par une analyse pangénomique et complétée par une étude de la fonction mitochondriale et du stress oxydant mitochondrial ; (2) Au niveau de l'aorte, une étude immunohistochimique permettra de mettre en évidence un remodelage et une inflammation éventuels ; (3) Au niveau systémique en mesurant la sécrétion plasmatique de cytokines et le stress oxydant. L'objectif secondaire est d'identifier des cibles précoces d'exposition au NO<sub>2</sub> en comparant les réponses obtenues après les expositions subchroniques de celles obtenues après des expositions à court terme.

### Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

L'originalité de ce projet réside dans le fait qu'il associe de façon complémentaire et innovante différentes approches méthodologiques qui permettront d'apporter de nouvelles connaissances concernant les effets cardiovasculaires d'une exposition au NO<sub>2</sub>. En particulier, ce travail permettra de faire la part des choses entre les effets du NO<sub>2</sub> seul et ceux observés lorsqu'il est en mélange dans les émissions automobiles, situation représentative d'une exposition de l'Homme à la pollution d'origine automobile. L'intégration d'analyses biologiques pertinentes permettra de mieux comprendre les mécanismes d'action pouvant conduire à une dysfonction cardiaque et de déterminer des marqueurs précoces d'exposition. Les

compétences des membres de ce consortium dans le domaine de l'évaluation toxicologique des polluants aériens représentent un atout original au plan national garantissant le succès du programme CARDIOX qui permettra de clarifier l'implication du NO<sub>2</sub> dans le développement de pathologies cardiovasculaires comme récemment suggéré par les études épidémiologiques.

### Argumentation du choix des questions

---

AIRR AIR 6 et 9 La pollution atmosphérique d'origine automobile reste un problème majeur en terme de santé publique, en particulier dans le développement de maladies chroniques comme l'insuffisance cardiaque. L'évaluation des effets cardiovasculaires après exposition répétée à du NO<sub>2</sub> seul ou en mélange dans les échappements des moteurs Diesel pendant 3 semaines, à raison de 3h/j, 5j/semaine permet de reproduire des conditions d'exposition comparables à celles mesurées en proximité du trafic routier. Les évaluations de la fonction cardiaque, de la réponse cellulaire globale, de l'inflammation et du stress oxydant, permettront d'apporter de nouvelles connaissances sur les effets de la pollution automobile sur l'appareil cardiovasculaire. La comparaison des effets observés avec le NO<sub>2</sub> seul avec ceux obtenus après des expositions aux émissions Diesel, permettra d'identifier des marqueurs biologiques communs qui pourront être identifiés comme indicateurs pertinents pour évaluer la toxicité des mélanges chroniques.

### Description des méthodes mises en œuvre

---

1. Exposition in vivo à des émissions de moteur Diesel, évaluations biologiques sur tissus frais (Année 1). Production des aérosols, caractérisation physico-chimique (ICP-MS, GC-MS, CI, granulométrie, chimiluminescence) (CERTAM, CCM). Evaluation de la fonction mitochondriale: consommation d'oxygène (polarographie), synthèse d'ATP (luminométrie), mesures de la production mitochondriale de radicaux libres (RPE) (ABTE). Evaluation du remodelage cardiovasculaire par immunohistochimie (U1096).

2. Exposition au NO<sub>2</sub> subchronique et court terme (Année 2). Exposition des rats au NO<sub>2</sub> à une dose comparable à celle retrouvée dans les échappements de moteur diesel. Evaluation de la fonction cardiaque par échocardiographie. Evaluation du remodelage cardiovasculaire par immunohistochimie (Aorte et cœur) ; (U1096). Evaluation de la fonction mitochondriale sur tissus frais (ABTE) ;

3. Evaluations biologiques sur tissus congelés (Années 2 et 3). Inflammation : Dosage des cytokines pro-inflammatoires (IRSET). Réponse cellulaire globale : Pangénomique (IRSET). Stress oxydant : Dosage d'activités enzymatiques antioxydantes au niveau du myocarde; dosage des TBARS et réponse antioxydante globale plasmatiques. Toxicité mitochondriale : dosage des complexes mitochondriaux myocardiques. Détection des protéines nitrosylées (ABTE).

## 4. Membres participants au projet

---

### **Equipe 1 : Université de Rouen - UFR médecine-pharmacie ABTE/Toxemac - Rouen**

Responsable de l'équipe : Mme Christelle Monteil

### **Equipe 2 : IRSET -UMR Inserm 1085- Rennes**

Responsable de l'équipe : Mme Valérie Lecureur

### **Equipe 3 : UFR de médecine et de pharmacie Inserm U1096 - Rouen**

Responsable de l'équipe : M. Paul Mulder

### **Equipe 4 : Centre Commun de Mesures- Université du Littoral Côte d'Opale - Dunkerque**

Responsable de l'équipe : M. Fabrice Cazier

---

# Résumé ChemPSy

---

**Responsable scientifique** : M. Frédéric Chalmel

**Organisme** : Université de Rennes 1 - GERHM Inserm U1085-Irset Campus de Beaulieu - Rennes

## 1. Titre

## Etude de faisabilité

24 mois

Implementation et déploiement de modèles prédictifs multivariés pour l'identification, la classification et la priorisation de nouveaux perturbateurs endocriniens par l'intégration massive de données toxicogénomiques.

## 2. Questions à la recherche

ACHIM 3.1 - Etude des effets des perturbateurs endocriniens (notamment les nonylphénols)

ACHIM 3.2 - Développer les biomarqueurs d'effets spécifiques des perturbateurs endocriniens

ACHIM 3.3 - Développer des méthodes d'essai permettant d'identifier des perturbateurs endocriniens et/ou de mieux connaître leurs effets

## 3. Résumé

### Objectif détaillé

Les technologies globales dites « omiques » ont été largement utilisées pour l'analyse et l'évaluation des risques environnementaux et sanitaires sur la santé humaine [1]. Ces approches permettent non seulement d'étudier les mécanismes d'action des composés, d'identifier de nouveaux marqueurs d'exposition mais également de générer des signatures moléculaires à fort potentiel prédictif. En effet, et de manière réciproque, des substances ayant des signatures moléculaires semblables sont généralement associées à des réponses toxicologiques proches voir très proches [2].

L'objectif de mon projet est d'identifier puis de valider de nouveaux perturbateurs endocriniens (PE)et/ou molécules repro-toxiques par l'utilisation de modèles prédictifs multivariés sur l'intégralité des données toxicogénomiques disponibles dans les banques publiques [3]. Ces analyses discriminantes aboutiront à la génération de classes de composés sur la base des gènes dont ils affectent l'expression. La présence de PE bien caractérisés au sein de ces groupes permettra alors d'émettre des hypothèses raisonnables quant aux effets des autres composés. Mon projet s'appuie sur des méthodes alternatives pluridisciplinaires s'inscrivant dans la démarche des «3R».

Comme nous l'avons fait précédemment [4], les classes de composés obtenues et un outil de priorisation seront mis à la libre disposition de la communauté scientifique sur une interface web.

1. Fan X et al: Cross-platform comparison of microarray-based multiple-class prediction. PLoS One 2011.

2. Steiner G et al: Discriminating different classes of toxicants by transcript profiling. Environ Health Perspect 2004.

3. Davis AP et al: The Comparative Toxicogenomics Database: update 2013. Nucleic Acids Res 2013.

4. Britto R, ..., Chalmel F: GPSy: a cross-species gene prioritization system for conserved biological processes--application in male gamete development. Nucleic Acids Res 2012.

### Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

La classification de composés chimiques sur la base de modèles statistiques prédictifs n'a jamais été entreprise sur la globalité des données toxicogénomiques disponibles.

### Argumentation du choix des questions

L'utilisation des outils de génomique fonctionnelle sur des données toxicogénomiques en conjonction avec des modèles prédictifs multivariés est particulièrement adaptée pour identifier des marqueurs

d'exposition mais également de nouveaux composés toxiques [2], notamment des PEs et/ou xénobiotiques repro-toxiques.

### Description des méthodes mises en œuvre

---

Travaux préliminaires : Intégration des données colossales de CTD (Comparative Toxicogenomics Database) [3] permettant d'interroger les associations connues entre des composés divers et (i) les altérations de l'expression des gènes humains qu'ils induisent (170000 associations pour 2500 composés); (ii) les pathologies humaines (1200 composés associés à des pathologies ou phénotypes délétères).  
1ère année : 1- Implémentation de modèles prédictifs de type PLS (Projection on Latent Structures) dans lesquels la matrice contenant les associations des composés avec les pathologies humaines sera prédite à partir de celle contenant les associations des composés avec leur signature moléculaire. Concrètement, ces modèles auront pour objectif de prédire de nouvelles associations entre composés et pathologies. La fiabilité des prédictions sera estimée par des techniques d'échantillonnage (« cross-validation »). 2- Déploiement des modèles retenus sur un serveur web (à minima en français et en anglais) qui permettra la priorisation des composés en prenant exemple sur GPSy (<http://gpsy.genouest.org>; en collaboration avec la plateforme de bioinformatique GenOuest) [4].  
2ième année : 3- Sélection à partir des modèles retenus d'une dizaine de composés potentiellement anti-androgéniques pour un criblage expérimental de validation sur une lignée de cellules adrénocorticales humaines exprimant les enzymes de la stéroïdogénèse (NCI-H295R ; système CELIAS). Ceux affichant une inhibition significative de la production de testostérone seront retenus pour l'étape suivante. 4- Impact sur les fonctions associées à la reproduction. Les candidats sélectionnés seront testés sur des explants testiculaires humains adultes et fœtaux (systèmes TEXAS et FEAGA) [autorisation accordée par l'agence de biomédecine (AB), CHU Rennes].

### 4. Membres participants au projet

---

**Equipe 1 : Université de Rennes 1 - GERHM Inserm U1085-Irset Campus de Beaulieu - Rennes**  
Responsable de l'équipe : M. Frédéric Chalmel

**Equipe 2 : Oniris - Unité de Sensométrie et Chimiométrie - Nantes**  
Responsable de l'équipe : M. El Mostafa Qannari

---

# Résumé CIREC

---

**Responsable scientifique** : M. Alain Hartmann

**Organisme** : INRA UMR MSE - Dijon

## 1. Titre

## Projet complet

36 mois

Traitement des eaux usées : source de dissémination de souches d'*Escherichia coli* résistantes aux antibiotiques dans l'environnement

## 2. Questions à la recherche

ABIO 1 - Caractérisation du danger (techniques de détection notamment approches quantitatives, outils moléculaires, indicateurs) liés à la présence d'agents biologiques pathogènes pour l'homme

ABIO 3 - Connaissances du comportement des agents pathogènes notamment dans les milieux aquatiques

ABIO 4 - Dissémination de l'antibiorésistance dans l'environnement

## 3. Résumé

### Objectif détaillé

Les souches d'*Escherichia coli* produisant des beta-lactamases à spectre élargi (BLSE) de type CTX-M émergent en médecine communautaire à l'échelle mondiale. Elles posent des problèmes thérapeutiques et sont souvent multirésistantes (BMR). Nous avons démontré la présence de ces souches chez des bovins et dans les sols de l'exploitation amendés avec des fumiers ou lisiers ainsi que dans les eaux usées, les effluents traités et les boues produites dans les stations d'épuration. La valorisation en agriculture de ces déchets organiques sous la forme d'amendements pour les sols ou l'utilisation d'effluents traités pour l'irrigation des cultures peut contribuer à la dissémination de ces souches dans l'environnement. L'objectif de ce projet est la caractérisation de la prévalence de ces souches produisant des BLSE de type CTX-M dans les effluents aqueux et dans les boues issues du traitement des eaux usées et les risques de transfert de ces souches dans les eaux de surface et l'environnement agricole. Les bilans hydriques et le fonctionnement hydro(géo)logique et hydrochimique du bassin de l'Ouche seront analysés pour proposer les voies de transferts possibles des bactéries vers les ressources en eaux. Une comparaison par génotypage des souches isolées de l'environnement et des souches cliniques permettra de mieux appréhender les sources de contamination.

### Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

L'originalité du projet réside dans la caractérisation d'un risque microbiologique (antibiorésistance) dans la filière du traitement des eaux usées et de la valorisation en agriculture des déchets ou sous produits (effluents et boues) en utilisant le modèle bactérien *E. coli* BLSE de type CTX-M (souches souvent décrites comme multirésistantes). Les souches seront caractérisées par une méthode de génotypage moderne de type "bar coding" (MLST) avec l'objectif de déterminer les relations phylogénétiques entre les souches issues des systèmes de traitement d'eau les souches environnementales et les souches cliniques. Le caractère novateur du projet réside dans la prise en compte de l'impact potentiel du recyclage de déchets ou effluents urbains en agriculture sur la circulation de gènes d'antibiorésistance dans les agroécosystèmes. Ce projet est également novateur car il associe des compétences multidisciplinaires en bactériologie médicale, contrôle de la qualité des eaux, en microbiologie environnementale, en hydrogéologie et en écologie des milieux aquatiques, ce qui permettra de caractériser et de rendre compte de la circulation de ces BMR dans plusieurs compartiments des écosystèmes (sols, eaux de surface, eau de nappe ...)

## Argumentation du choix des questions

---

ABIO1: Dissémination dans l'environnement de souches d'E. coli productrices de BLSE de type CTX-M issues des systèmes de traitement d'eaux usées.

ABIO 3: Analyse de la survie, du devenir et du transfert de ces bactéries résistantes aux antibiotiques dans les environnements aquatiques et les sols agricoles.

ABIO4: Meilleure compréhension et gestion de la dissémination de bactéries antibiorésistantes et des gènes encodant ces mécanismes de résistance dans l'environnement.

## Description des méthodes mises en œuvre

---

1) Prévalence et caractérisation des souches d'E. coli productrices de BLSE de type CTX\_M dans les eaux usées, les effluents et les boues résiduaires. Utilisation de méthodes de microbiologie, de détection moléculaire (PCR en temps réel sur ADN extrait des matrices) de génotypage des souches (MLST), comparaison avec les souches cliniques (1ère année).

2) Identification et caractérisation des voies possibles de transfert de ces souches rejetées dans les eaux usées de STEP ou épandues sur les sols vers les eaux souterraines et de surface. Une étude détaillée du fonctionnement hydro(geo)logique ainsi que l'estimation des transferts du bassin versant de l'Ouche seront réalisées. (1ère et 2ème année)

3) Détection et isolement d'E. coli productrices de BLSE de type CTX\_M dans les eaux (de surface et de nappe) et prévalence dans les sédiments et la faune aquatique, génotypage des souches (1ère et 2ème année)

4) Persistance et caractérisation de ces souches d'E. coli dans des sols amendés avec des boues urbaines ou des effluents de station d'épuration (2ème et 3ème année)

5) Intégration des résultats, modélisation de la survie d'E. coli productrices de BLSE de type CTX\_M dans les différents compartiments des écosystèmes. Conseil pour la gestion des amendements des sols par des produits résiduaires d'origine urbaine et pour la gestion des systèmes de traitement d'eau dans le but de minimiser les rejets de ces souches.

## 4. Membres participants au projet

---

### **Equipe 1 : Inra - UMR MSE - Dijon**

Responsable de l'équipe : M. Alain Hartmann

### **Equipe 2 : Laboratoire de Bactériologie - CHU de Dijon**

Responsable de l'équipe : Mme Catherine Neuwirth

### **Equipe 3 : BRGM Direction Eau, Environnement et Ecotechnologies BioGéochimie Environnementale et qualité de l'Eau - Orléans**

Responsable de l'équipe : Mme Julie Lions

### **Equipe 4 : Laboratoire départemental de la côte d'or - Service Hydrologie - Dijon**

Responsable de l'équipe : Mme Monique Fabre

---

# Résumé CREST

---

**Responsable scientifique :** Mme Elisabeth Cardis

**Organisme :** CREAL – Barcelone, Espagne

## 1. Titre

**Projet complet**

**36 mois**

Caractérisation de l'exposition aux radiofréquences (RF) induite par les nouveaux usages et les nouvelles technologies des systèmes de communications mobiles

## 2. Questions à la recherche

RFES 3.1 - Caractérisation des expositions : caractérisation de l'exposition liée aux nouvelles sources de rayonnement, aux nouveaux usages aux nouveaux signaux (notamment 4G), expositions à des sources multiples, des fréquences/modulations multiples.

## 3. Résumé

### Objectif détaillé

L'utilisation des technologies mobiles de communication se développe rapidement et nous disposons de peu d'information sur l'exposition aux RF provenant de nouvelles technologies et nouveaux usages.

Notre objectif est de caractériser l'exposition aux RF provenant de nouvelles sources mobiles (téléphones intelligents, tablettes et ordinateurs portables) dans la population générale en fonction de la technologie et des nouveaux usages liés à ces technologies.

Pour cela, nous avons plusieurs objectifs spécifiques:

1. Enquête en population générale (questionnaire, apps sur smartphones) pour caractériser les utilisations types (surf, appels vocaux, téléchargement de données, messages texte, etc.) dans différents contextes (maison, travail, école, transports, etc) et positions (dispositif près de la tête, sur les genoux, etc.);

2. Evaluation de la puissance émise par différentes sources mobiles, sur la base de mesures et d'outils existants (système mobile de test (TEMS)) pour différentes utilisations: appel vocal (en mode circuit ou voix sur IP) près de la tête, avec haut-parleur ou kit mains-libres ; utilisation de données (3G, LTE, Wifi, cellules femto);

3. Evaluation de l'exposition liée à différents usages et positions, basée sur une compilation de données dosimétriques existantes et de nouvelles mesures pour certaines configurations spécifiques. Des études dosimétriques spécifiques, utilisant la déformation et des outils de calcul (FDTD) seront effectuées si nécessaire; et

4. Développement de matrices d'exposition aux RF pour différents dispositifs, technologies et usages à partir de données d'utilisation et d'exposition.

Ce travail contribuera à la caractérisation de l'exposition dans la population générale (information importante pour les pouvoirs publics et la communication avec la population) et d'améliorer l'estimation de l'exposition dans les études épidémiologiques, en particulier celles incluses dans le projet GERoNiMO (financé par le 7<sup>ème</sup> Programme Cadre pour étudier les effets sanitaires possibles des technologies mobiles).

### Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

Depuis les années 1990, les téléphones mobiles ont été principalement utilisés près de la tête pour des appels vocaux. Un travail important a été réalisé pour caractériser ce type d'exposition. Les nouvelles technologies et dispositifs ont, cependant, fait considérablement et rapidement évoluer les usages: actuellement, les gens utilisent téléphones mobiles, tablettes et ordinateurs portables pour surfer en ligne, télécharger des données et envoyer des messages texte et vidéo. Parallèlement à cela, de nouveaux types de réseaux (Wifi, LTE) et de configurations réseau (Femtocell) se développent rapidement, conduisant à différentes distribution d'exposition aux RF.

Nous disposons, à l'heure actuelle, de peu d'informations sur les modes d'utilisation des dispositifs et technologies mobiles de communication dans la population et sur l'impact des nouveaux usages et des technologies sur l'exposition RF personnelle. Ceci est une limite importante pour l'estimation de l'exposition dans les études épidémiologiques et pour l'évaluation de risques potentiels au niveau de la population générale.

Par ce projet, nous fournirons des informations sur l'utilisation des nouvelles technologies et les niveaux de RF liés à ces usages, considérant séparément usages à la maison, au travail, dans les lieux publics et les transports.

### Argumentation du choix des questions

En combinant enquêtes en population générale et informations sur les puissances émises et les niveaux d'exposition liés à différents utilisations, technologies et dispositifs, nous définirons des indicateurs pertinents pour quantifier l'exposition aux RF liée aux nouveaux usages et technologies.

Ceci permettra:

- une meilleure caractérisation de l'exposition de la population générale – un élément essentiel pour l'évaluation de l'impact sanitaire des nouvelles technologies de communication mobiles et la communication sur les risques; et
- l'élaboration de matrices d'exposition pour les études épidémiologiques afin d'améliorer l'estimation de l'exposition aux RF.

### Description des méthodes mises en œuvre

Le projet sera réalisé par deux équipes complémentaires (épidémiologistes et ingénieurs) qui collaboreront pour répondre à l'objectif. Le travail à réaliser sera planifié en commun, et les activités spécifiques menées en parallèle.

Les épidémiologistes identifieront d'abord les différentes sources mobiles ainsi que les différents scénarios types d'usages (incluant dispositifs, positions et types d'utilisation) et de technologies. Ceci sera réalisé lors d'une enquête en population générale. Cette enquête, basée sur questionnaire et une APP sur smartphone, sera menée sur un échantillon aléatoire de 500 à 1000 sujets par pays, dans quatre pays européens (France, Espagne, Pays-Bas et Suisse), et portera sur toutes les tranches d'âge. Le temps nécessaire à la réalisation de l'enquête (y compris la définition du protocole et des bases de l'échantillonnage et l'obtention des approbations éthique) est de deux ans.

En parallèle, les ingénieurs recueilleront l'information sur la puissance émise et l'exposition. Les données seront utilisées pour identifier, en collaboration avec les épidémiologistes, les sources et scénarios manquants et réaliser, si besoin est, de nouvelles mesures (avec des outils existants TEMS) ou simulations (FDTD).

La dernière année du projet, les deux équipes travailleront au développement de matrices d'exposition aux RF permettant d'évaluer l'exposition pour les différents types d'usage et de technologies. Elles élaboreront aussi un rapport destiné aux régulateurs – et un autre au grand public – résumant l'information recueillie au cours du projet.

## 4. Membres participants au projet

### **Equipe 1 : CREAL – Barcelone, Espagne**

Responsable de l'équipe : Mme Elisabeth Cardis

### **Equipe 2 : France Telecom Orange - Issy les Moulineaux**

Responsable de l'équipe : M. Joe Wiart

### **Equipe 3 : iMinds - Gent, Belgique**

Responsable de l'équipe : M. Wout Joseph

### **Equipe 4 : IT'IS Foundation for Research on Information Techn – Zurich, Suisse**

Responsable de l'équipe : M. Myles H. Capstick

### **Equipe 5 : IRAS, Universiteit Utrecht – Utrecht, Pays-Bas**

Responsable de l'équipe : M. Roel Vermeulen

### **Equipe 6 : Swiss Tropical Institut – Bale, Suisse**

Responsable de l'équipe : M. Martin Rössli

### **Equipe 7 : UMRESTTE - Université Claude Bernard Lyon 1**

Responsable de l'équipe : Mme Amélie Massardier-Pilonchery

---

# Résumé DOSIT

---

**Responsable scientifique :** M. Gwenaël Gaborit

**Organisme :** IMEP-LAHC - Université de Savoie - Le Bourget du Lac

## 1. Titre

**Projet complet**

**30 mois**

Développement d'un scanner de DAS à haute résolution basé sur un capteur électrooptique

## 2. Questions à la recherche

RFES 2.1 - Métrologie : propositions de protocoles et métrologie, in vitro et in vivo, des champs électromagnétiques hautes fréquences (100 MHz - 10 GHz).

## 3. Résumé

### Objectif détaillé

L'objectif du projet concerne la métrologie non perturbatrice des champs électromagnétiques haute fréquence dans des milieux biologiques sur la plage 10 MHz – 20 GHz. Au sein de fantômes ou d'applicateurs de champ, nous proposons d'utiliser des sondes optiques intégralement diélectriques de dimension millimétrique, présentant une permittivité (50) très proche de celles des milieux biologiques sur cette plage de fréquence. Les systèmes commercialisés pour la dosimétrie (antennes dipôles redressées, mesures thermométriques) fournissent des informations incomplètes (puissance reçue, élévation de température induite). Même les antennes qui fournissent des informations beaucoup plus riches que les mesures thermométriques souffrent d'une bande passante limitée à quelques décades, d'une perturbation induite importante due à la présence de métal et de l'impossibilité d'une mesure vectorielle ponctuelle à haute résolution. Avec une sonde électro-optique millimétrique, le laboratoire IMEP-LAHC et la société Kapteos ont démontré la mesure simultanée de 2 composantes du vecteur champ électrique entre 10 Hz et 20 GHz avec un seuil de mesure de l'ordre du  $\mu\text{W}/\text{kg}$  en terme de DAS.

Un des objectifs est de cartographier le vecteur champ électrique local (volume de mesure  $\ll \text{cm}^3$ ) au sein du milieu biologique et le DAS associé pour des valeurs comprises entre 1  $\mu\text{W}/\text{kg}$  et 100  $\text{W}/\text{kg}$ , Kapteos réalisant le développement de la sonde électro-optique tri-composantes ultra large bande. L'intérêt d'une telle méthode est la caractérisation de l'exposition (onde plane, champ proche) ainsi que de la topologie du milieu biologique (e.g. forme et inhomogénéité diélectrique) conduisant à des zones d'exhalation du champ électrique (effet de lentille, de cavité). Le champ d'application concerne aussi bien les « vrais » milieux biologiques que les fantômes.

### Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

L'originalité du projet réside dans l'emploi d'une unique sonde électro-optique fibrée millimétrique et non perturbatrice pour mesurer simultanément les trois composantes du vecteur champ électrique sur toute la plage de fréquence d'intérêt, en couvrant en outre plus de 8 ordres de grandeur en termes de DAS. La limite de diffraction dans un milieu biologique étant de l'ordre de 2 mm à 10 GHz, la métrologie des champs électromagnétiques requiert par conséquent un échantillonnage spatial du champ électrique avec un pas de 2 mm, résolution satisfaite par la sonde électro-optique (résolution transverse  $< 1 \text{ mm}$ ). La sonde étant très large bande (jusqu'à 20GHz), des caractérisations pourront être menées avec des signaux temporels quelconques représentatifs des formats de modulation actuels et futurs tout en accédant à de très faibles valeurs de DAS ( $< \mu\text{W}/\text{kg}$  en CW et  $< \text{mW}/\text{kg}$  pour des signaux présentant des bandes passantes du MHz). Le couplage avec des simulations électromagnétiques est essentiel pour la prédiction de DAS et l'extrapolation aux milieux non accessibles : c'est un volet important qui sera étudié au cours du projet.

## Argumentation du choix des questions

---

Le projet adresse l'intégralité de la question RFES 2.1 en proposant une solution innovante et non perturbatrice de dosimétrie RF à très haute résolution spatiale du vecteur champ électrique sur une plage de fréquence beaucoup plus étendue (10 MHz – 20 GHz) et pour tout type de formes d'onde (CW, GMSK, ...). Notons qu'une telle technologie ouvre le champ à la mesure ultra large bande d'exposition du grand public et des professionnels de 30 Hz à 20 GHz (RFES 2.2) et même à des applications thérapeutiques comme l'hyperthermie.

## Description des méthodes mises en œuvre

---

La durée du projet est de 30 mois. Le calendrier est structuré ainsi :

T0 à T0+9 : choix des configurations expérimentales (onde plane et champ proche) qui seront étudiées et modélisées ; définition du cahier des charges pour le scanner 3D et le fantôme adaptée à la sonde électro-optique (IMEP-LAHC) ; étude et la réalisation de la sonde électro-optique (Kapteos)

T0+9 à T0+18 : modélisation électromagnétique par méthode TLM et/ou FDTD des configurations expérimentales retenues ; acquisition du fantôme et réalisation des dispositifs d'application du champ avec mise en place du scanner 3D (IMEP-LAHC) ; étude et réalisation de l'instrument permettant la mesure tri-composantes (Kapteos)

T0+18 à T0+30 : caractérisation des configurations expérimentales par cartographie vectorielle 3D de champ électrique à haute résolution au sein du fantôme et de milieux biologiques et comparaison avec les modélisations (IMEP-LAHC).

## 4. Membres participants au projet

---

### **Equipe 1 : IMEP-LAHC - Université de Savoie - Le Bourget du Lac**

Responsable de l'équipe : M. Gwenaël Gaborit

### **Equipe 2 : Kapteos SAS - Savoie Technolac - Le Bourget du Lac**

Responsable de l'équipe : M. Lionel Duvillaret

### **Equipe 3 : Université Joseph Fourier - Domaine Universitaire - St Martin d'Hères**

Responsable de l'équipe : M. Fabien Ndagijimana

### **Equipe 4 : Laboratoire d'Electronique, Antennes et Télécommunications - Université Nice Sophia Antipolis**

Responsable de l'équipe : Mme Marylène Cueille

---

# Résumé ELSE

---

**Responsable scientifique** : Mme Anke Huss

**Organisme** : Utrecht University Institute for Risk Assessment Sciences – Utrecht, Pays-Bas

---

## 1. Titre

## Etude de faisabilité

12 mois

Sensibilité électromagnétique: étude de faisabilité

---

## 2. Questions à la recherche

RFES 1.1 - Recherches sur les liens de causalité : méthodologies visant à déterminer des liens de causalité entre certaines caractéristiques des champs électromagnétiques et symptômes, des expériences de provocation aux mesures d'exposition continues.

---

## 3. Résumé

---

### Objectif détaillé

“Electromagnetic sensibility”, or the ability to sense exposure to EMF, has been described as a likely prerequisite for EHS. Electromagnetic sensibility may take place via acute, transient symptoms, or by sensing the fields. Whether an individual has electromagnetic sensibility or not can be verified using a double blind personalized provocation procedure.

In January 2013 a project was started at the Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS), Utrecht University, where individuals reporting electromagnetic sensibility are offered the possibility to test their personal hypothesis in a series of ten double blind exposure conditions at their home or another location where they feel comfortable (i.e. not affected by EMF). The exposure is personalized in the way that frequencies will be applied that participants report reacting to (e.g. GSM 900/1800, UMTS, Wlan or DECT signal, or 50Hz field). All participants will be randomized to a two-arm controlled trial, with participants allocated to either immediate provocation, or to waiting for 3 months (to receive delayed provocation after this time period). The study will test if the provocation impacts self-rated electromagnetic sensibility.

Personalizing the exposure frequency and the location of the testing is a novel aspect of such a provocation study and we expect that this procedure will positively affect participation in the study and also increase acceptance of the results.

The Dutch study is sufficiently powered to answer the above question. However, the conduct of a comparable study would increase the total sample size and would provide a comparison between different European populations regarding EHS and causal mechanisms. It is unclear if such a project can be performed in France and we propose here to test this in a feasibility study.

The specific aims of this project are to:

- 1) Submit and discuss the study protocol with a group of EHS persons who would be interested in the project. This will be done in a form of a focus group discussion.
- 2) Select a candidate of an institutional or university public health board to fully manage the final project.
- 3) Establish contact to the respective local health authorities to assess who would be the contact persons, to inquire how often they are asked about electromagnetic sensibility and to generate a plan of how future collaboration would be organized and how knowledge transfer could be ensured.
- 4) Establish contact to the French authority in charge of licenses of putting radiotransmitters in place, in order to inquire about the legal requirements, procedure and time needed to get the license to apply the provocation in the homes of participants.

5) In the case that all frequencies have been granted to be used by the mobile phone providers, contact to providers needs to be established to obtain frequencies that may be used for the time period of the project.

### Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

The novel aspect of the planned project is that the exposure will be personalized in the way that the frequencies which participants report reacting to, will be used in the provocation study. In addition, the provocation will be performed at their home or another location where they feel comfortable. Previous experimental trials have been criticized by EHS self-help groups because only single frequencies were applied, but not necessarily those that EHS persons report reacting to. In addition, EHS persons had to undergo provocation under unfamiliar laboratory conditions. Offering a personalized exposure condition should positively impact participation in the study, and also increase acceptance of the provocation results.

### Argumentation du choix des questions

The personalized electromagnetic sensibility provocation procedure will show whether it is helpful in identifying individuals with electromagnetic sensibility or else in altering the level of self-rated electromagnetic sensibility and/or attribution of symptoms to EMF.

### Description des méthodes mises en œuvre

Our feasibility project will be performed in 5 steps:

1) January - February 2014: Study collaborators from IRAS, the 'Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques' (INERIS), the 'Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement' (ISPED), together with Regional Health Agencies (ARS, e.g. Picardie or Aquitaine ARS) will meet and discuss the study protocol and the developed study materials from IRAS.

2) March 2014 – June 2014: A focus group discussion will be organized with members of one or two self-help groups of EHS or electrosensible persons in order to discuss the study protocol, and to get feedback on the procedure and potential ideas for improving the protocol. Self-help groups will be contacted from existing networks.

3) March – June 2014: Contact regional health agencies, meet and discuss and develop a plan on how collaboration could be established and knowledge transfer be implemented.

4) March – June 2014: Contact the respective licensing authority in France to find out legal requirements for the proposed provocation.

5) July – December 2014: If necessary (this will become clear after contact with the licensing authority), providers will be contacted to be asked for frequencies that can be applied in the project. This step was performed in the Netherlands and providers agreed to support the project in this form.

## 4. Membres participants au projet

### **Equipe 1 : Utrecht University Institute for Risk Assessment Sciences – Utrecht, Pays-Bas**

Responsable de l'équipe : Mme Anke Huss

### **Equipe 2 : Ineris - Verneuil-en-Halatte**

Responsable de l'équipe : M. René De Seze

---

# Résumé EVALPE

---

**Responsable scientifique** : M. William Bourguet

**Organisme** : Centre de Biochimie Structurale - CNRS UMR5048 - Inserm U1054 - Montpellier

## 1. Titre

## Projet complet

24 mois

Identification d'analogues de composés industriels dépourvus d'activité résiduelle hormonale à l'aide d'outils biologiques, biochimiques et bio-informatiques

## 2. Questions à la recherche

ACHIM 1 - Étude des effets aux faibles doses des agents CMR (catégories 1A et 1B du règlement CLP) et/ou en cumuls d'exposition

ACHIM 6 - Modèles in vitro et in vivo chez l'animal et développement d'indicateurs globaux « d'effets cocktail » pour l'évaluation de la toxicité des mélanges de micropolluants en vue de l'évaluation d'une exposition chronique

## 3. Résumé

### Objectif détaillé

L'exposition humaine à des perturbateurs endocriniens (PEs) comme le bisphénol A (BPA), les phtalates (BBP, MEHP), les composés perfluorés (PFOA, PFOS), les produits cosmétiques (parabènes, benophénones), les retardateurs de flamme (TBBPA et TCBPA ou les pesticides (HPTE, chlordécone, organoétains) est suspectée de perturber la reproduction (infertilité, puberté précoce), le métabolisme (obésité, diabète) et y compris de conduire à des cancers hormonaux (sein, ovaire, prostate).

Une grande majorité des actions de ces PEs passe par la liaison et l'activation de récepteurs nucléaires comme le récepteur des oestrogènes  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) ou le récepteur activé par les proliférateurs des peroxysomes g (PPARg) et la synthèse de nouveaux composés conservant les caractéristiques industrielles mais dénués de propriétés hormonales est devenue indispensable.

L'identification d'alternatives non toxiques à ces composés pourrait être facilitée par l'étude de leurs modes de liaison par des techniques structurales. À ce jour, seuls quelques PEs ont été cristallisés par rapport aux 140.000 produits chimiques de synthèse utilisés dans les produits de consommation.

Dans le cadre d'un programme ANR CESA 2010-2013 (BISCOT), nous avons établi les structures cristallographiques des PEs les plus représentatifs en complexe avec ER $\alpha$  (BPA, TCBPA, Benzophénone 2, zéaralénone, Chlordécone, 2,4'DDE, octylphénol, BBP, HPTE) et PPARg (TCBPA et TBBPA, MEHP, PFOA, TBT). Dans le cadre d'EVALPE, nous proposons d'identifier des analogues de synthèse pour chacune de ces classes de molécules qui soient sans effet hormonaux.

EVALPE a ainsi pour but de prédire, à l'aide d'un modèle informatique que l'on a établi à partir des structures cristallines, l'activité ER $\alpha$  et PPARg d'analogues structuraux de PEs et de confirmer/valider ces prédictions à l'aide d'un panel de techniques biochimiques, structurales et cellulaires (mesure de la liaison du PE au récepteur, de l'interaction avec coactivateur/récepteur en présence de PE, étude de la conformation du récepteur et détermination de l'activité à l'aide de lignées cellulaires bioluminescentes spécifiques).

### Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

En s'appuyant sur nos récents travaux de cristallisation des récepteurs ER $\alpha$  et PPARg en présence de PEs publiés ou en préparation, nous avons créé un outil de prédiction bioinformatique de l'activité hormonale de PEs. Cet outil a été récemment validé pour les bisphénols (Delfosse, 2012) et ainsi montré que le BPS était le bisphénol présentant le moins d'activité sur 4 récepteurs nucléaires, ER $\alpha$ , ER $\beta$ , AR et ERRg. Le projet EVALPE a pour but de valider cet outil bioinformatique pour d'autres PEs et ainsi permettre d'identifier des analogues de ces PEs qui soient dépourvus d'activités ER $\alpha$  et PPARg. Cette validation sera réalisée grâce à un

panel de techniques biochimiques, structurales et cellulaires développées par nos équipes et déjà appliquées au cas des bisphénols.

### Argumentation du choix des questions

---

- Le premier but que nous fixons est d'établir un modèle in silico parfaitement prédictif de l'effet des PEs sur ERa et PPARg. L'obtention récente par nos équipes d'un grand nombre de structures avec ERa et PPARg associés à un grand nombre de PEs devrait améliorer considérablement le premier modèle que nous avons établi en se basant sur les structures déjà existantes. La qualité de la modélisation augmente avec le nombre de structures incorporées dans la base de données. D'autre part la première version du modèle avait été réalisée avec beaucoup de structures obtenues avec des molécules naturelles, pharmaceutiques et peu de PEs. Nous avons démontré dans nos travaux que les PEs adoptaient souvent des modes de liaison différent de celui des ligands naturels ou pharmaceutiques. L'incorporation dans la base de données de structures avec des PEs devrait donc affiner/améliorer les prédictions d'affinité et d'activité des PEs.

- Le deuxième objectif que nous désirons atteindre est d'identifier parmi des analogues de PEs lesquels sont le plus dépourvus d'effets et donc lesquels pourraient être utilisés en substitution. Nos résultats préliminaires sur les bisphénols ont ainsi montré que le bisphénol S est parmi les bisphénols une des molécules les moins actives (Delfosse, 2012).

### Description des méthodes mises en œuvre

---

M1-M3. modélisation de l'interaction ERa et PPARg avec les analogues de PEs. P1.

M4-M21. Validation des interactions prédites par la modélisation par des techniques de liaison du ligand au récepteur (P2), d'interaction avec les coactivateurs et de stabilisation de l'hélice H12 du récepteur en présence de ligand (P1) et par des tests d'activation à l'aide de lignées cellulaires bioluminescentes) (P2).

M22-24. Rédaction de deux publications proposant des analogues structuraux de PEs sans effet sur les récepteurs ERa et PPARg (P1 et 2).

## 4. Membres participants au projet

---

**Equipe 1 : CBS CNRS - UMR5048 - Inserm U1054 - Montpellier**

Responsable de l'équipe : M. William Bourguet

**Equipe 2 : Inserm IRCM - U896 - Montpellier**

Responsable de l'équipe : M. Vincent Cavallès

---

# Résumé EVIREF

---

**Responsable scientifique** : Mme Véronique Bach

**Organisme** : Université Picardie Jules Verne - UFR Médecine - Laboratoire Pérیتox EA 4285-UMI 01 - AMIENS

## 1. Titre

## Projet complet

24 mois

Réponses physiologiques d'adaptation ou d'évitement du rat juvénile exposé aux ondes radiofréquences type antenne relais

## 2. Questions à la recherche

RFES 1.1 - Recherches sur les liens de causalité : méthodologies visant à déterminer des liens de causalité entre certaines caractéristiques des champs électromagnétiques et symptômes, des expériences de provocation aux mesures d'exposition continues.

RFES 3.3 - Quantification des expositions individuelles : notamment en milieu professionnel, pour les enfants, dans les transports en commun et autour des antennes relais de téléphonie mobile.

## 3. Résumé

### Objectif détaillé

Le but de ce projet sera d'observer le mode d'adaptation privilégié par les animaux lors d'une exposition type antenne relais. En effet, suite à une précédente étude menée au laboratoire (Pelletier et al., 2013), des rats exposés à un champ radiofréquence (RF) type antenne relais (900MHz, 1 V/m) durant 5 semaines pendant leur développement juvénile présentaient à l'âge jeune adulte, une fragmentation du sommeil paradoxal (SP), une augmentation de la prise alimentaire et une réduction des pertes de chaleur (vasoconstriction périphérique). Face à un stress environnemental, l'organisme met en jeu une réponse comportementale (stratégie d'évitement pour trouver un environnement plus favorable) puis dans un second temps, des réponses physiologiques souvent coûteuses en énergie. Ces réponses sont des adaptations pas forcément délétères pour l'organisme mais qui peuvent provoquer un déséquilibre en absence de ce stress (« effet rebond »). Ces mécanismes sont communs à l'Homme comme à l'animal (Parmeggiani et al., 1970, Libert et al., 1988). Une étude a montré que la fragmentation du SP est une réponse typique de l'organisme à un stress environnemental (Amici et al., 1994). Ce projet de recherche nous permettra de répondre à plusieurs questions :

- les expositions type antenne relais sont-elles perçues par l'organisme ? Actuellement, cette sensibilité de l'organisme aux ondes RF n'a pas été établie notamment pour les expositions à faible intensité.

- S'il s'agit d'une nuisance pour l'organisme, l'animal met-il en œuvre une stratégie d'évitement ? Si oui, cette stratégie concerne-t-elle uniquement les périodes de sommeil ? L'adaptation concerne-t-elle les 3 fonctions impliquées dans le bilan énergétique ou s'observe-t-elle spécifiquement sur une ou 2 de ces 3 fonctions ?

### Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

L'originalité de ce travail est d'évaluer des perturbations physiologiques impliquées dans le maintien de l'homéostasie suite à une exposition type antenne relais. Le modèle d'étude, le rat juvénile, est un bon indicateur des effets éventuellement observés chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent de part la similitude des réponses physiologiques et comportementales. Une autre originalité est l'analyse multiparamétrique centrée sur les stratégies adaptatives face à une perturbation environnementale. Elle comprend une approche comportementale de l'animal avec l'activité locomotrice et la prise alimentaire, une approche électrophysiologique avec l'étude du sommeil et une approche thermophysique avec l'analyse de la température cutanée de la queue (principal effecteur de la régulation thermique) par caméra infrarouge. Ces mesures seront réalisées sur l'animal non contraint en excluant tout fil entravant sa mobilité.

## Argumentation du choix des questions

---

Ce projet vise à préciser le niveau de perception des rats ou/et leur mode d'adaptation à l'exposition, qui pourrait constituer un lien de causalité entre une exposition et d'éventuels symptômes. Les résultats permettront d'estimer si les effets observés chez un mammifère sont éventuellement transposables à l'homme et s'il existe un mécanisme qui permettrait d'expliquer les symptômes ressentis par les personnes hypersensibles.

## Description des méthodes mises en œuvre

---

Les rats seront exposés dès l'âge de 3 semaines pendant 5 semaines à une exposition type antenne relais. L'expérimentation sera réalisée avec une chambre environnementale constituée de 3 enceintes identiques conçues au laboratoire où l'animal peut circuler sans contrainte. Tous les facteurs environnementaux seront contrôlés et identiques dans les enceintes (niveau sonore, luminosité, température ambiante et humidité relative) afin que l'exposition RF soit le seul stress environnemental. Ce système nous permettra également d'imposer ou non l'exposition RF dans l'une des 3 enceintes.

La première année sera consacrée à la mise au point du protocole et de l'exposition RF dans chaque enceinte ainsi qu'à l'isolement des émissions grâce à un grillage cuivré (cage de Faraday). Cette mise au point sera accompagnée d'une dosimétrie par modélisation informatique pour s'assurer de l'intensité reçue par les rats dans chaque enceinte. Le protocole inclut 2 groupes d'au moins 10 animaux : un groupe témoin non exposé et un groupe exposé. La taille de l'échantillon et la durée de l'exposition ont été choisies au vu de nos résultats antérieurs démontrant la présence des réponses physiologiques recherchées. Pendant la période d'exposition, les animaux seront habitués à la chambre environnementale afin de déterminer une éventuelle préférence spatiale pouvant interférer avec les résultats. Après la période d'exposition, les ondes RF seront émises durant 24 h dans une des 3 enceintes selon 3 combinaisons différentes choisies de façon aléatoire pour chaque animal. Les données recueillies sur 3 jours non consécutifs seront réalisées après s'être assuré que les ondes RF ne modifient pas le signal électrique enregistré. Dans un second temps, l'émission des ondes RF sera arrêtée afin d'observer d'éventuels phénomènes rebonds.

## 4. Membres participants au projet

---

**Equipe 1 : Université Picardie Jules Verne - UFR Médecine - Laboratoire Pérیتox EA 4285-UMI 01 - AMIENS**

Responsable de l'équipe : Mme Véronique Bach

**Equipe 2 : Ineris - Verneuil-en-Halatte**

Responsable de l'équipe : M. René De Seze

**Equipe 3 : Telecom Bretagne - Brest**

Responsable de l'équipe : M. Christian Person

---

## Résumé Exp-Albo

---

**Responsable scientifique** : Mme Anne Poinignon

**Organisme** : IRD - VECOPS - Montpellier

### 1. Titre

### Etude de faisabilité

24 mois

Développement d'un test rapide mesurant l'exposition de l'homme aux piqûres d'*Aedes albopictus* : contribution à l'évaluation du risque vectoriel et application à l'évaluation de l'efficacité des stratégies de lutte anti-vectorielle.

### 2. Questions à la recherche

---

LAVE 1 - Stratégies de contrôle de la transmission, plus ciblées et plus durables (identification de nouvelles substances actives et produits biocides pertinents pour la LAV, méthodes et intérêt d'une lutte par biocides alternatifs, gestion des résistances, lutte biologique, lutte génétique, lutte communautaire, identification et élaboration d'indicateurs d'efficacité des méthodes de lutte et d'impact sur les organismes non-cibles)

### 3. Résumé

---

#### Objectif détaillé

---

*Aedes albopictus* est un vecteur d'arbovirus tels la Dengue et le Chikungunya. Il est présent dans certains DOM-COM ainsi qu'en France métropolitaine. Face au risque d'épidémie, le Ministère de la Santé préconise un renforcement de la surveillance entomologique et épidémiologique afin de mettre en œuvre des mesures de contrôle des populations de moustiques vecteurs. Ainsi il est important de disposer d'outils efficaces visant à quantifier l'exposition des populations humaines aux piqûres de ces moustiques mais également d'évaluer l'efficacité des méthodes de lutte anti-vectorielle (LAV).

L'objectif général de ce projet est de développer un nouvel outil immuno-épidémiologique permettant de mieux caractériser l'exposition des populations aux piqûres d'*Ae. albopictus* et d'évaluer l'efficacité des stratégies de LAV. Cet outil correspond à un biomarqueur d'exposition aux piqûres d'*Ae. albopictus*, basé sur la mesure quantitative, chez l'homme, des réponses anticorps (Ac) spécifiques à des peptides salivaires d'*Aedes*. Un tel biomarqueur pourrait représenter un nouvel indicateur de la présence de l'espèce en zone dite « non-colonisée » et également un nouvel outil mesurant l'efficacité de la LAV à deux niveaux : 1-critère d'évaluation immédiate de l'utilisation de méthodes de lutte et 2-contrôle de l'efficacité à long terme (marqueur de recolonisation par *Aedes* dans les zones traitées). L'objectif final est de développer ce biomarqueur sous forme de test rapide particulièrement adapté aux conditions de terrain et acceptable par les populations.

#### Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

---

Les méthodes actuelles évaluant l'exposition des populations humaines aux piqûres des *Aedes* reposent sur des études entomologiques (piège pondoir, décompte des stades immatures ou adultes). La fiabilité et les limites de ces estimations indirectes (estimation des densités des populations d'*Aedes*) interrogent sur la pertinence de ces indices pour évaluer précisément l'efficacité de la LAV en terme de réduction d'exposition au risque.

Ce projet propose de développer un outil d'évaluation de l'efficacité de la LAV par le suivi, avant et après mise en place des stratégies de lutte, de l'intensité du contact homme-*Ae. albopictus*. Cette approche est basée sur l'étude des réponses Ac de l'homme contre les protéines salivaires antigéniques des insectes vecteurs, connue pour être un indicateur mesurant l'exposition de l'homme aux piqûres des vecteurs.

## Argumentation du choix des questions

---

Notre équipe IRD se positionne comme le leader international dans le développement de biomarqueurs salivaires d'exposition des populations humaines aux piqûres des vecteurs (>20 publications, 1 brevet). L'application majeure de ces biomarqueurs d'exposition est, comme montré pour Anopheles (1), un outil permettant d'évaluer l'efficacité des stratégies de LAV. Dans le contexte des DOM-COM, de la colonisation d'Ae. albopictus en France et des possibles conséquences d'épidémie des pathogènes vectorisés, il nous semble pertinent de développer de nouveaux outils fiables permettant d'évaluer précisément l'impact des actions de LAV sur le contact homme-vecteur et le risque de transmission des arboviroses. Ce marqueur constitue à ce titre un outil d'évaluation des politiques publiques de LAV et un outil d'aide à la décision des pouvoirs publics en matière de prévention des risques sanitaires liés à l'environnement.

## Description des méthodes mises en œuvre

---

Dans des précédentes études, nous avons montré que la réponse IgG contre la salive totale d'Aedes peut être un biomarqueur d'exposition (2-5) et potentiellement d'efficacité de la LAV (article soumis). Pour éviter de possibles réactions croisées avec d'autres insectes hématophages et ainsi développer un indicateur spécifique de l'exposition à Aedes, nous avons ainsi identifié 3 peptides dérivés de la protéine salivaire 34kDa comme candidats biomarqueurs d'exposition spécifiques aux piqûres d'Aedes : a) N-term-34kDa-Ae aegypti; b) N-term-34kDa-Ae albopictus et c) interne-34kDa-Ae albopictus.

Axe 1 : Validation des 3 peptides salivaires d'Aedes comme biomarqueur d'exposition aux piqûres d'Ae. albopictus. 6 mois

Le premier objectif de ce projet consistera à valider ce(s) peptide(s) salivaire(s) comme biomarqueurs d'exposition spécifiques aux piqûres d'Ae. albopictus. Pour cela, notre équipe dispose d'une sérothèque incluant des prélèvements sanguins (n=5000) collectés par l'Etablissement Français du Sang en 2012 dans 4 régions du Sud de la France où ce vecteur est présent. Nous évaluerons la réponse IgG contre les 3 antigènes salivaires par des dosages immunologiques ELISA.

Axe 2 : Validation des biomarqueurs d'exposition comme nouvel outil permettant d'évaluer l'efficacité des stratégies de LAV. 6 mois

L'objectif de cet axe est d'évaluer si le(s) biomarqueur(s) d'exposition à la piqûre d'Aedes (validés dans axe 1) pourraient permettre d'évaluer l'efficacité de la lutte contre Ae. albopictus. Avec la Direction Générale de la Santé, nous avons pu réaliser une étude pilote à l'île de la Réunion en 2009 et ainsi collecter des échantillons sanguins d'individus avant puis 2, 4 et 6 semaines après l'application du protocole d'intervention de LAV-ALIZES (lutte mécanique et traitement larvicide/adulticide).

L'objectif ici sera d'évaluer les réponses IgG spécifique au biomarqueur d'exposition chez ces individus avant et après application du protocole d'intervention.

Axe 3 : Développement du biomarqueur d'exposition sous forme de test rapide. 12 mois

L'objectif final de ce projet est de développer le biomarqueur d'exposition (peptide candidat validé par Axe 2) aux piqûres d'Ae albopictus sous forme de dosage rapide immuno-chromatographique à flux latéral (bandelette auto-réactive). La disponibilité d'un tel outil permettra une utilisation facilitée sur le terrain. La société Skuldtech (Montpellier) a été identifiée comme un partenaire idéal par leur expérience (collaboration déjà entreprise pour le développement d'un outil similaire d'exposition aux piqûres d'Anopheles). Ce test rapide sera mis au point et validé par l'utilisation des sérothèques disponibles (Axes 1 et 2).

## 4. Membres participants au projet

---

### Equipe 1 : IRD - VECOPS - Montpellier

Responsable de l'équipe : Mme. Anne Poinsignon

### Equipe 2 : SKULDTECH - Montpellier

Responsable de l'équipe : M. David Piquemal

---

# Résumé Expo\_WPT

---

**Responsable scientifique** : M. Maxim Zhadobov

**Organisme** : IETR – Université Rennes 1

## 1. Titre

**Projet complet**

**36 mois**

Caractérisation des expositions induites par les futurs systèmes de transfert d'énergie sans fil

## 2. Questions à la recherche

---

RFES 3.1 - Caractérisation des expositions : caractérisation de l'exposition liée aux nouvelles sources de rayonnement, aux nouveaux usages aux nouveaux signaux (notamment 4G), expositions à des sources multiples, des fréquences/modulations multiples.

## 3. Résumé

---

### Objectif détaillé

---

Ce projet a pour objectif la caractérisation numérique et expérimentale des expositions induites par les systèmes WPT émergents pour les environnements professionnels, personnels et domestiques. Les acteurs majeurs de l'industrie électronique (Nokia, HTC, Samsung, Intel, General Electrics, etc.) investissent massivement dans cette nouvelle technologie qui est considérée comme le dernier élément manquant pour la "mobilité totale".

L'enjeu est essentiel sur le plan sociétal et sanitaire compte tenu du déploiement massif de ces systèmes dans les années à venir, des niveaux de puissance relativement élevés (de quelques Watts à quelques centaines de Watts selon la portée et les applications visées), du très faible nombre d'études dosimétriques sur le sujet et de l'absence de données bioélectromagnétiques pour ces nouvelles sources de rayonnement.

Les travaux prévus se déclineront selon trois axes :

1. Étude dosimétrique de systèmes WPT afin de quantifier les niveaux d'exposition induits dans le corps humain pour des scénarios d'exposition typiques, y compris pour des individus à risques (par ex. ceux possédant des implants).
2. Conception et caractérisation d'un nouveau système d'exposition reproduisant fidèlement le rayonnement induit par les systèmes WPT.
3. Étude in vitro des impacts possibles de ces rayonnements au niveau cellulaire (morphologie et expression de biomarqueurs de stress cellulaires).

### Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

---

Quasiment aucune donnée n'est disponible à ce jour au niveau international pour ces nouvelles sources d'exposition (fréquences voisines de 10 MHz), et ce malgré un déploiement massif programmé. Par ailleurs, l'impact des systèmes WPT sur des individus à risques (implants corporels) n'a jamais été étudié. Il est donc essentiel de produire de nouvelles connaissances sur la biocompatibilité de ces systèmes pour une meilleure évaluation des risques sanitaires possibles et ceci avant tout déploiement à grande échelle.

### Argumentation du choix des questions

---

Les systèmes WPT constitueront de nouvelles sources d'exposition aux ondes RF, potentiellement chroniques. Aucune étude de ce type n'est disponible aujourd'hui, et ce en dépit de leur importance critique du point de vue de la sécurité environnementale et sanitaire. Ce projet présente donc un intérêt scientifique et sociétal majeur (nouvelles sources de rayonnement, nouveaux usages, puissance importantes, bande de fréquence quasiment inexplorée en bioélectromagnétisme).

## Description des méthodes mises en œuvre

---

Ce projet requiert des compétences complémentaires en dosimétrie, en WPT, en conception de systèmes d'exposition et en biologie cellulaire. Notre consortium regroupe ces expertises : cela garantit la faisabilité et la qualité scientifique du projet.

Les 4 tâches prévues sont les suivantes :

Tâche 1. Mois 1 à 12 : Caractérisation numérique de l'exposition du corps humain.

1.1. Identification des scénarios d'exposition représentatifs et définition de modèles numériques associant système WPT et utilisateur.

1.2. Quantification des niveaux d'exposition (courants induits, DAS) pour différentes postures et positions relatives système WPT/utilisateur.

1.3. Caractérisation numérique électromagnétique et thermique de l'exposition du corps avec implant (par ex. implant cardiaque).

Tâche 2. Mois 12 à 24 : Caractérisation expérimentale de l'exposition du corps.

2.1. Fabrication d'un système WPT modulable pour prendre en compte la diversité des scénarios d'usage.

2.2. Définition d'un modèle expérimental de fantôme humain et mesures des propriétés diélectriques.

2.3. Fabrication du fantôme et mesures du champ électrique et de la température.

Tâche 3. Mois 18 à 27 : Mise en place d'un système d'exposition pour les expériences in vitro.

3.1. Conception d'un système d'exposition et caractérisation expérimentale.

3.2. Intégration avec un incubateur.

3.3. Dosimétrie associée.

Tâche 4. Mois 27 à 36 : Études in vitro afin d'estimer l'impact d'expositions aiguës sur l'intégrité cellulaire.

4.1. Analyse par microscopie à fluorescence pour étudier l'effet potentiel sur la morphologie cellulaire.

4.2. Large criblage (puces à PCR) afin d'évaluer le stress métabolique, oxydatif, la réponse au choc thermique, l'état de prolifération, les dommages à l'ADN, l'apoptose et l'inflammation.

## 4. Membres participants au projet

---

### Equipe 1 : IETR – Université Rennes 1

Responsable de l'équipe : M. Maxim Zhadobov

### Equipe 2 : IRSET Inserm U1085 - Equipe «Transcription, Environnement et Cancer» (TrEC) - Université de Rennes 1

Responsable de l'équipe : M. Yves Le Dréan

---

# Résumé GEOCAP-PAST

---

**Responsable scientifique** : M. Denis Hémon

**Organisme** : Inserm CESP U1018 Equipe d'Epidémiologie Environnementale des Cancers - Villejuif

## 1. Titre

## Etude de faisabilité

18 mois

Exposition résidentielle aux facteurs de l'environnement général depuis la conception et survenue des cancers de l'enfant : étude de faisabilité

## 2. Questions à la recherche

CANC 9 - Recherche sur les facteurs de risques environnementaux des cancers de l'enfant

## 3. Résumé

### Objectif détaillé

Notre objectif est d'étudier le rôle de plusieurs expositions de l'environnement général, en période périnatale et sous différentes hypothèses de temps de latence dans la survenue des cancers de l'enfant. Nous souhaitons dans un premier temps évaluer la faisabilité du recueil de l'histoire résidentielle des cas des registres nationaux des cancers de l'enfant.

### Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

L'étiologie des cancers de l'enfant reste mal connue et certains facteurs de l'environnement général, comme la radioactivité naturelle, la proximité des lignes à haute tension, la pollution liée au trafic automobile, les pesticides ou les mouvements de population, sont suspectés augmenter le risque des cancers de l'enfant.

L'ensemble des études qui se sont intéressées à ces facteurs se sont principalement focalisées à la résidence au diagnostic, alors même que depuis 20 ans, les preuves d'une initiation prénatale des cancers de l'enfant, en particulier des leucémies aiguës (LA), se sont accumulées. Des clones pré-leucémiques seraient aussi présents chez environ 1% des nouveaux-nés, ce qui suggère qu'un deuxième événement mutationnel est nécessaire à la transformation leucémique de ces clones.

Etudier le rôle des différents facteurs de risque potentiels des cancers de l'enfant, en période périnatale et sous différentes hypothèses de temps de latence nous paraît un complément indispensable à nos travaux basés sur la résidence au moment du diagnostic.

### Argumentation du choix des questions

En France, environ 1700 nouveaux cas de cancer surviennent chaque année avant l'âge de 15 ans. L'étiologie des cancers de l'enfant reste cependant mal connue, et seul un petit nombre de facteurs ont fait la preuve de leur responsabilité (rayonnements ionisants à forte dose, certaines chimiothérapies anticancéreuses et certains syndromes génétiques rares). Parmi les facteurs de risque suspectés, on retrouve principalement des facteurs infectieux et immunitaires, des expositions de l'environnement résidentiel (radon et radiations gamma telluriques et cosmiques, pesticides, benzène lié au trafic routier, champs magnétiques à extrêmement basse fréquence), des facteurs liés au mode de vie des parents (tabagisme, consommations d'alcool, certains facteurs nutritionnels) et des facteurs de prédisposition génétique.

Le projet GEOCAP (Etude GEOlocalisée des Cancers Pédiatriques) a été mis en place en 2002 pour étudier le rôle étiologique de plusieurs expositions de l'environnement général dans les cancers de l'enfant. GEOCAP est adossé aux registres nationaux des cancers de l'enfant. Il localise les adresses des cas au moment du

diagnostic par rapport à différentes cartes et en dérive l'exposition à différentes sources soupçonnées d'induire une augmentation du risque de cancer. Un échantillon de 5 000 adresses par an, représentatif de la population d'âge pédiatrique, est pris comme référence. Il est constitué chaque année par l'INSEE et géocodé selon la même procédure que les cas. Jusqu'à présent, ce programme a inclus 15300 cas et 45000 témoins (2002-2010) et a concerné exclusivement la résidence au moment du diagnostic et les ensembles d'expositions suivants soupçonnées être associées aux leucémies chez l'enfant : l'exposition domestique au radon, la proximité de routes à grande circulation, la proximité de lignes à haute tension et la proximité aux centrales nucléaires.

Notre projet est d'étendre GEOCAP à l'ensemble de l'histoire résidentielle depuis la conception, et de permettre ainsi l'étude de la période périnatale et de fenêtres temporelles particulières.

### Description des méthodes mises en œuvre

Nous souhaitons d'abord évaluer la possibilité de recueillir l'histoire résidentielle des cas des registres pédiatriques, en particulier l'adresse de résidence à la naissance, selon deux modalités :

1) Le recueil systématique, par auto-questionnaire remis dans les services de soins à l'ensemble des cas du registre, de l'histoire résidentielle depuis la conception et du statut socio-économique (niveau d'éducation et profession des parents, nombre d'enfants du foyer). Ce recueil permettra d'envisager plusieurs temps de latence. Le test portera sur tous les cas diagnostiqués par les registres sur un semestre (1 000 auto-questionnaires). Nous étudierons l'adhésion à ce questionnaire par type de cancer et la qualité des adresses déclarées. Si l'adhésion est supérieure à 70% lors de la phase teste, le recueil de l'histoire résidentielle par auto-questionnaire sera poursuivi et généralisé, avec un effort pour optimiser la participation.

2) L'accès à la résidence à la naissance en utilisant les données d'état civil (certificat de naissance), via le RNIPP ou via les mairies des communes de naissance. La donnée sera alors disponible pour l'ensemble des cas, sans sélection sur la participation. De nos échanges avec l'INSEE, il semble que l'obtention directe de cette information via le RNIPP soit possible à partir de 2010, dans les conditions habituelles de respect de la confidentialité du registre. Les bulletins de naissance n'étant pas informatisés avant 2010, nous devons évaluer la possibilité de retourner aux versions papier des actes de naissance des cas nés avant 2010, en effectuant une demande auprès des tribunaux de grande instance dont dépendent les mairies concernées. Ce test portera sur les 470 cas de leucémie diagnostiqués en 2009 et nés dans une commune française entre 1995 et 2009. Si le test s'avère concluant, cette approche pourra être généralisée à l'ensemble des cas du registre diagnostiqués depuis 1990. En effet, en plus de l'approche cas-témoins sur 2002-2010, une approche cohorte peut être utilisée à partir de 1990, en utilisant les fichiers INSEE des naissances domiciliées.

## 4. Membres participants au projet

**Equipe 1 : Inserm CESP U1018 Equipe 6 - Villejuif**

Responsable de l'équipe : M. Denis Hémon

---

# Résumé HeLME-UV

---

**Responsable scientifique** : M. Jean-François Doré

**Organisme** : Centre de Recherche en Cancérologie - Inserm UMR 1056 - Lyon

## 1. Titre

## Projet complet

24 mois

Exposition résidentielle au rayonnement ultraviolet solaire et hémopathies lymphoïdes malignes de l'enfant

## 2. Questions à la recherche

CANC 9 - Recherche sur les facteurs de risques environnementaux des cancers de l'enfant

## 3. Résumé

### Objectif détaillé

L'objectif de ce projet est d'étudier le rôle de l'exposition au rayonnement ultraviolet solaire dans l'incidence des hémopathies lymphoïdes malignes (HM) de l'enfant.

L'objectif principal est d'étudier l'influence de l'irradiation UV résidentielle sur le risque d'HM chez l'enfant, d'une part par approche écologique, d'autre part en approche cas-témoins.

Un objectif secondaire est d'étudier les co-expositions résidentielles, notamment avec les expositions aux polluants liés au trafic routier, et leur rôle conjoint dans la survenue des HM.

### Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

L'exposition aux UV solaires est soupçonnée d'influencer la survenue des lymphomes de l'adulte, notamment du fait de leurs effets immunosuppresseurs, même si les données de la littérature sont encore discordantes. Chez l'enfant, dont les lymphomes diffèrent notablement de ceux de l'adulte, il n'existe pratiquement pas de données sur le rôle éventuel des expositions aux UV. L'incidence de certaines HM augmente, amenant à rechercher les variations temporelles d'expositions environnementales notamment si elles sont immunomodulatrices. L'implication du développement du système immunitaire est vraisemblable dans les HM : les infections banales précoces et les antécédents allergiques semblent en effet, à des degrés divers, inversement liés au risque des différentes HM. Les UV pourraient également interagir avec d'autres facteurs mis en cause dans les HM, comme la pollution atmosphérique liée au trafic.

La disponibilité des bases de données Eurosun (irradiation UV au sol en Europe), d'une part, du Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant et des études dérivées GEOCAP et ESCALE, d'autre part, créent une opportunité unique d'étudier à grande échelle l'influence du rayonnement UV dans les HM, conjointement à d'autres expositions environnementales (trafic notamment).

Ce projet implique des équipes mettant en œuvre des expertises complémentaires : mesure de l'exposition UV, épidémiologie des cancers de l'enfant et des facteurs de l'environnement. Il repose sur un registre national et bénéficie des données acquises au cours des études Escalé et Géocap (facteurs de risque environnementaux des lymphomes et leucémies de l'enfant).

### Argumentation du choix des questions

Ce projet répond pleinement à la thématique « Cancers » et à la question « recherche sur les facteurs de risques environnementaux des cancers de l'enfant ».

Une approche écologique multiple est susceptible de fournir des résultats sur un facteur de risque éventuel, l'UV, mais aussi de permettre d'aborder les interactions avec les autres facteurs de risques environnementaux identifiés.

## Description des méthodes mises en œuvre

---

### \* Méthodes :

1. Evaluation de l'exposition solaire résidentielle des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoïde et de lymphome (1990-2010) et de témoins de population (2002-2010) : association du géocodage de l'adresse de chaque sujet à l'irradiation UV au sol (base Eurosun, résolution 10 Kms) moyennée pour les 5 années précédant le diagnostic.

2. Description de la distribution géographique et temporelle des cas en fonction de la distribution des niveaux d'irradiation UV.

3. Approche écologique. Etude de la corrélation de l'incidence des HM de l'enfant sur 1990-2010 avec l'exposition aux UV solaires et avec la mortalité par mélanome avant 50 ans, utilisée comme indicateur d'exposition intermittente.

4. Approche cas-témoins. Comparaison des expositions des cas et des témoins des enquêtes GEOCAP (enquête nationale exhaustive sur la résidence au moment du diagnostic, 2002-2009) et ESCALE (échantillon incomplet, histoire résidentielle depuis la conception, 2003-2004) - Ajustement sur les expositions environnementales (exposition au trafic routier, radon résidentiel, sites nucléaires et autres sites industriels, environnement agricole) – Recherche d'interactions éventuelles.

### \* Calendrier :

Première année : distribution géographique des cas et détermination de l'exposition UV résidentielle, analyse des tendances géographiques et temporelles.

Deuxième année : analyses écologiques et analyses cas-témoins.

## 4. Membres participants au projet

---

### **Equipe 1 : Centre de Recherche en Cancérologie - Inserm UMR 1056 - Lyon**

Responsable de l'équipe : M. Jean-François Doré

### **Equipe 2 : Inserm U1018 - CESP Equipe d'Epidémiologie Environnementale des Cancers - Villejuif**

Responsable de l'équipe : Mme Jacqueline Clavel

### **Equipe 3 : International Prevention Research Institute - Lyon**

Responsable de l'équipe : M. Mathieu Boniol

---

# Résumé Icare-Antilles

---

**Responsable scientifique :** Mme Danièle Luce

**Organisme :** Inserm - IRSET U1085 - Faculté de médecine - Pointe à Pitre

## 1. Titre

## Projet complet

36 mois

Cancers respiratoires et environnement professionnel aux Antilles

## 2. Questions à la recherche

---

CANC 1 - Interactions gènes/environnement : impact des facteurs de risque environnementaux, professionnel et comportementaux en fonction des prédispositions génétiques

CANC 6 - Expositions multiples aux substances cancérogènes

CANC 7 - Risque de cancers liés à des expositions environnementales ou professionnelles subies tout au long de la vie

## 3. Résumé

---

### Objectif détaillé

---

L'étude Icare est une étude cas-témoins multicentrique en population générale, qui a été mise en place pour étudier les facteurs de risque professionnels des cancers du poumon et des VADS. L'étude est réalisée avec la collaboration des registres des cancers, dans des départements comportant un registre. Le recueil des données en France métropolitaine dans 10 départements a permis d'inclure 2926 cas de cancers du poumon, 2415 cas de cancer des VADS et 3555 témoins. L'exploitation des données est en cours. Une extension à des registres ultra-marins avait été envisagée, mais n'avait pas pu être réalisée simultanément au recueil des données en métropole, pour des raisons logistiques. L'affectation en Guadeloupe d'une des investigatrices principales d'Icare permet maintenant de mettre en place ce recueil des données aux Antilles, en collaboration avec les registres du cancer de Guadeloupe et de Martinique.

Dans un premier temps, l'extension d'Icare aux Antilles n'avait été envisagée que pour les cancers des VADS, et un financement de l'INCa a été obtenu pour ce projet. L'objectif de la demande actuelle est de financer l'inclusion supplémentaire des cas de cancer du poumon, qui rendrait possible la réalisation d'une étude cas-témoins sur les cancers du poumon aux Antilles, pour un coût marginal réduit.

L'objectif général est donc d'étudier le rôle des facteurs professionnels et environnementaux dans la survenue des cancers du poumon aux Antilles françaises. Les objectifs spécifiques sont d'étudier les associations entre expositions professionnelles et risque de cancer du poumon, d'étudier le rôle éventuel d'expositions résidentielles, d'étudier dans cette population les facteurs de susceptibilité génétique et les interactions entre ces facteurs et les expositions professionnelles et environnementales.

### Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

---

Cette étude sera la première étude épidémiologique sur les cancers du poumon dans les Caraïbes. Les particularités de la population antillaise offrent des opportunités très intéressantes de recherche. Il sera notamment possible d'évaluer les effets d'expositions professionnelles dans l'industrie de la canne à sucre et dans les plantations de banane, activités dans lesquelles des excès de cancer du poumon ont été suggérés, mais qui ne peuvent être étudiées que dans un nombre limité de populations. L'utilisation importante de pesticides (notamment organochlorés) dans ces régions permettra également d'être dans une situation favorable pour étudier leur rôle dans la survenue de cancers du poumon, évoqué dans quelques études. Par ailleurs, l'étude de facteurs de susceptibilité génétique dans cette population très majoritairement afro-caribéenne apportera des informations précieuses sur le rôle des variants génétiques dans l'étiologie de ces cancers et sur leur interactions avec des facteurs environnementaux. La quasi-totalité des études disponibles ont en effet été réalisées dans des populations caucasiennes ou asiatiques.

## Argumentation du choix des questions

---

Le projet s'inscrit dans le thème « Cancer », ses objectifs le rattachent directement aux questions CANC7, CANC6 et CANC1. Le questionnaire très détaillé permettra d'évaluer les expositions professionnelles et environnementales tout au long de la vie et leur association avec le risque de cancer du poumon (CANC7), et d'étudier les effets d'expositions multiples (CANC6). La collecte d'ADN chez les sujets de l'étude permettra également d'étudier les interactions gènes-environnement (CANC1).

## Description des méthodes mises en œuvre

---

L'étude envisagée est une étude cas-témoins, qui comparera 200 cas atteints de cancer du poumon et 400 témoins indemnes de cette pathologie. L'étude utilisera le protocole et le questionnaire de l'étude Icare. Les cas incidents seront identifiés en collaboration avec les registres des cancers, les témoins seront tirés au sort dans la population par une procédure d'appels téléphoniques au hasard.

Les cas et les témoins seront interrogés par des enquêteurs spécialement formés, avec un questionnaire portant notamment sur les caractéristiques sociodémographiques, les consommations de tabac, l'histoire résidentielle, l'histoire professionnelle détaillée, avec une description de chaque emploi occupé, et des questionnaires spécifiques pour certaines tâches ou professions. Des questionnaires spécifiques complémentaires, couvrant notamment la culture de la banane et l'industrie de la canne à sucre ont été développés. Du matériel biologique sera aussi collecté : sang et/ou salive pour les cas et les témoins (constitution d'une banque d'ADN), échantillons de tumeur pour les cas. L'intégration dans l'étude Icare permettra la comparaison des données des Antilles à celles d'autres régions françaises.

Recueil des données 2013-2015. Début des analyses statistiques 2ème semestre 2015.

## 4. Membres participants au projet

---

### **Equipe 1 : Inserm - IRSET U1085 - Faculté de médecine - Pointe à Pitre**

Responsable de l'équipe : Mme Danièle Luce

### **Equipe 2 : Inserm UM 1018 Equipe 6 - Villejuif**

Responsable de l'équipe : Mme Isabelle Stucker

### **Equipe 3 : CHU de Pointe-à-Pitre Pôle Santé Publique Recherche Clinique - Pointe-à-Pitre**

Responsable de l'équipe : Mme Jacqueline Deloumeaux

### **Equipe 4 : Association Martiniquaise pour la Recherche Epidémiologique en Cancérologie (AMREC) - Fort de France**

Responsable de l'équipe : Mme. Clarisse JOACHIM

---

# Résumé IGE-ESTELLE

---

**Responsable scientifique** : Mme Jacqueline Clavel

**Organisme** : Inserm U1018 - CESP Equipe d'Epidémiologie Environnementale des Cancers - Villejuif

## 1. Titre

**Projet complet**

**24 mois**

Interactions gène-environnement et leucémies aiguës de l'enfant : analyse de l'enquête ESTELLE

## 2. Questions à la recherche

CANC 1 - Interactions gènes/environnement : impact des facteurs de risque environnementaux, professionnel et comportementaux en fonction des prédispositions génétiques

CANC 9 - Recherche sur les facteurs de risques environnementaux des cancers de l'enfant

## 3. Résumé

### Objectif détaillé

L'objectif d'IGE-ESTELLE est d'étudier le rôle des facteurs environnementaux dans la survenue des leucémies aiguës de l'enfant (LA), et avec un intérêt particulier pour leur interaction avec les polymorphismes récemment identifiés par les GWAS (Genome Wide Association Study).

### Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

Le rôle de facteurs génétiques dans les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant (LAL) a pu être confirmé par 4 études d'association pangénomiques qui ont mis en évidence des polymorphismes à risque sur deux gènes impliqués dans la différenciation de la lignée lymphoïde B, ARID5B (AT-rich interactive domain-containing protein 5B) et IKZF1 (Ikaros family zinc finger 1). Il importe maintenant de prendre en compte ces nouveaux facteurs de susceptibilité génétique dans la recherche étiologique sur les facteurs de risque environnementaux des LA. Nous avons ainsi récemment étudié leurs interactions potentielles avec certains facteurs environnementaux suspectés augmenter le risque de LAL, à partir des données de notre précédente enquête ESCALE, réalisée sur 2003-2004. Des interactions négatives étaient observées entre l'allèle à risque de rs4132601 (IKZF1), l'exposition prénatale aux pesticides et les facteurs liés à une absence de stimulation immunitaire précoce (absence d'allaitement, absence d'infections banales précoces répétées) (Rudant et al. soumis). Ces résultats originaux, s'ils se confirment, pourraient refléter des interactions biologiques.

Notre projet actuel est d'approfondir l'étude des interactions entre IKZF1, ARID5B et les facteurs environnementaux et infectieux associés aux LA, à partir des données d'une nouvelle enquête, ESTELLE, et des données poolées d'ESCALE et ESTELLE (cas-témoins et trios parents-enfants). La mise en commun des deux études conféra plus de puissance pour explorer des facteurs moins prévalents (mise en collectivité précoce, types d'infections, durée d'allaitement, visite régulière d'une ferme et contacts précoces avec des animaux). Elle nous permettra aussi de prendre en compte les effets combinés des SNPs d'ARID5B et d'IKZF1 et les effets parentaux éventuels de ces gènes.

### Argumentation du choix des questions

L'étiologie des LA reste mal connue, et seul un petit nombre de facteurs génétiques et environnementaux ont fait la preuve de leur responsabilité (rayonnements ionisants à forte dose, certaines chimiothérapies anticancéreuses, certains syndromes génétiques rares). Parmi les facteurs de risque suspectés, on retrouve principalement des facteurs infectieux et immunitaires, des expositions de l'environnement résidentiel (radon et radiations gamma telluriques et cosmiques, pesticides, benzène lié au trafic routier, champs magnétiques à extrêmement basse fréquence), des facteurs liés au mode de vie des

parents pendant les périodes préconceptionnelles ou gestationnelles (tabagisme, consommations d'alcool, certains facteurs nutritionnels) et des facteurs de prédisposition génétique. Si il semble a présent établi que certains polymorphismes d'ARID5B et IKZF1 sont associés à une augmentation du risque de LAL, leur rôle exact demeure inconnu.

Nos précédentes enquêtes ont soulevé plusieurs hypothèses environnementales, pour certaines convergentes avec la littérature, que nous cherchons à approfondir dans l'enquête ESTELLE. Elles portent notamment sur (1) les expositions prénatales aux pesticides, (2) la consommation paternelle préconceptionnelle de tabac, (3) la mitoyenneté avec des stations-service et des routes à gros trafic, (4) les facteurs liés à la stimulation précoce du système immunitaire (infections banales, allaitement).

Notre précédente enquête ESCALE a également confirmé l'association entre ARID5B et IKZF1 et les LAL, et suggéré que plusieurs des facteurs environnementaux étudiés puissent moduler cette association.

L'analyse des données recueillies dans ESTELLE, complétée par l'analyse poolée d'ESCALE et ESTELLE, va nous permettre de contribuer à faire avancer les connaissances sur les facteurs de risque environnementaux des leucémies de l'enfant.

### Description des méthodes mises en œuvre

---

L'étude ESTELLE est une enquête cas-témoins nationale réalisée en 2010-2012. Les cas ont été identifiés dans les unités d'onco-hématologie pédiatrique, et les témoins ont été sélectionnés selon des quotas d'âge, de sexe et de taille du foyer sur la base de l'annuaire téléphonique. Les mères biologiques des cas et des témoins ont été interrogées par des enquêteurs spécialisés, à l'aide de questionnaires téléphoniques standardisés portant sur les caractéristiques socio-démographiques, la structure familiale, le mode de vie, les expositions environnementales et les antécédents médicaux du sujet index et des apparentés. Le taux de participation a été particulièrement élevé, 93% des cas et 84% des témoins. L'échantillon final comporte 727 cas de LA et 1451 témoins, et 692 cas de LA, 901 témoins et 535 couples de mère et père de cas (trios cas LA complets) ont eu un prélèvement. Ces données s'ajoutent aux 589 cas de LA (puce illumina 370k), aux 570 témoins (puce à façon à façon ciblant environ 200 gènes candidats) et 324 trios cas LA (puce à façon) complets de notre précédente étude ESCALE.

Notre demande concerne le financement de l'extraction d'ADN des échantillons d'ESTELLE, les génotypages portant sur les polymorphismes identifiés et suspectés dans les GWAS, ainsi que les analyses portant sur l'étude des interactions gène-environnement basée sur ces polymorphismes.

## 4. Membres participants au projet

---

**Equipe 1 : Inserm U1018 - CESP Equipe d'Epidémiologie Environnementale des Cancers - Villejuif**

Responsable de l'équipe : Mme Jacqueline Clavel

**Equipe 2 : Inserm U1078 - Génétique, Génomique Fonctionnelle et Biotechnologies - Brest**

Responsable de l'équipe : Mme Emmanuelle Genin

---

# Résumé Mécagénotox

---

**Responsable scientifique** : Mme Sophie Langouet

**Organisme** : Inserm - IRSET UMR 1085 – Université Rennes 1

## 1. Titre

## Projet complet

36 mois

Bioactivation des contaminants de l'environnement au cours de la fibrose hépatique- Lien force mécanique et génotoxicité

## 2. Questions à la recherche

CANC 5 - Développement d'indicateurs, applicables chez l'homme, associés à un excès de risque de cancers dans des situations d'exposition environnementales et professionnelles (notamment biomarqueurs précoces de transformation et de susceptibilité, modèles animaux, etc.)

CANC 7 - Risque de cancers liés à des expositions environnementales ou professionnelles subies tout au long de la vie

CANC 8 - Recherche sur des biomarqueurs d'exposition à des mélanges de polluants ou à des familles de polluants cancérigènes (avérés ou suspectés)

## 3. Résumé

### Objectif détaillé

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la troisième cause la plus fréquente de mort par cancer dans le monde. Plus de 90% des CHC surviennent dans un contexte d'hépatite chronique et de fibrose généralement associée avec des facteurs de risques spécifiques tels que les infections par les virus de l'hépatite B et C, l'alcool et les stéatoses non-alcooliques liés aux syndromes métaboliques (obésité, diabète). Il est cependant de plus en plus admis que les polluants environnementaux influencent fortement la fréquence d'atteintes hépatiques chez l'homme en altérant notamment les capacités de détoxication du foie. Ainsi le séquençage complet d'exome a récemment permis d'identifier de nouvelles mutations non associées à des carcinogènes chimiques connus qu'il s'agit aujourd'hui d'identifier. Parmi les composés chimiques incriminés les amines hétérocycliques aromatiques (AHA) pourraient jouer un rôle majeur dans l'incidence du cancer du foie.

L'objectif du projet est de caractériser la capacité du foie humain à bioactiver des contaminants de l'environnement au cours des pathologies chroniques hépatiques conduisant à la fibrose qui se traduit par le développement d'une fibrose associée à un dysfonctionnement sévère des fonctions hépatiques évoluant vers la transformation cellulaire.

L'analyse des forces de tension, témoin de l'impact du remodelage de la matrice extracellulaire (MEC), sera associée à la mesure de l'activité fonctionnelle des principales enzymes du métabolisme des xénobiotiques. Ces données seront utilisées pour créer un modèle du métabolisme des xénobiotiques chez l'homme permettant de prédire le risque génotoxique de composés présents dans notre environnement.

### Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

Nous développerons des modèles *in vitro* de culture d'hépatocytes humain sur matrice 3D reproduisant les contraintes mécaniques de la fibrose pour en mesurer les effets sur le phénotype hépatocytaire et la bioactivation des contaminants de l'environnement notamment des AHA. *In vivo* les études seront réalisées à l'aide des biopsies humaines de foies fibrotiques à différents stades de progression et des modèles murins de fibrose expérimentalement induite.

Ce projet est une approche originale de l'étude chez l'homme du potentiel cancérigène de contaminants de l'environnement.

## Argumentation du choix des questions

---

Dans ce projet nous combinerons des approches de biologie cellulaire et moléculaire, de biophysique, de chimie analytique et de bioinformatique afin de 1)comprendre comment les forces de tension induites au cours des pathologies chroniques altèrent la susceptibilité des hépatocytes envers certains composés chimiques génotoxiques (en particulier les AHA) afin de définir les fenêtres qui augmentent la génotoxicité et l'apparition de mutations liés aux contaminants de l'environnement et de 2)modéliser l'activation métabolique des hépatocytes en fonction de leur état de différenciation au cours de la fibrose hépatique qui permettra d'appréhender d'une manière plus globale la bioactivation des contaminants de l'environnement à l'origine de CHC.

## Description des méthodes mises en œuvre

---

La caractérisation des forces mécaniques induites par la MEC sur la croissance et la différenciation des hépatocytes (0-18mois) sera réalisée à la fois à l'aide de cultures 3D d'hépatocytes normaux et transformés et des biopsies humaines de foie fibrotique. L'accumulation des forces induites par la MEC sera étudiée par deux méthodes complémentaires: la rhéométrie et l'imagerie SHG (Second Harmonic Generation) en collaboration étroite avec les physiciens et les médecins.

L'analyse des effets des forces de tension sur les variations de la bioactivation et la génotoxicité des AHA (12-24mois) liée à la différenciation des hépatocytes sera appréciée par la mesure de l'activité enzymatique des principales enzymes du métabolisme des xénobiotiques de phase I et II (cytochrome P450, glutathion transférases, UDP glucuronosyltransférases, N acétyltransférases...). Des techniques de pointe de chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse multidimensionnelle seront utilisés pour permettre à la fois la mesure des activités fonctionnelles des enzymes et d'identifier et quantifier les adduits à l'ADN.

Enfin nous réaliserons un modèle intégratif du métabolisme des xénobiotiques afin d'implémenter nos observations et prédire les altérations de la bioactivation de contaminants environnementaux aux cours des pathologies chroniques(18-36mois).

## 4. Membres participants au projet

---

### **Equipe 1 : Inserm - IRSET UMR 1085 – Université Rennes 1**

Responsable de l'équipe : Mme Sophie Langouet

### **Equipe 2 : Anses - Fougères**

Responsable de l'équipe : M. Ludovic Le Hegarat

### **Equipe 3 : IRISA - Université Rennes 1**

Responsable de l'équipe : Mme Anne Siegel

### **Equipe 4 : Wadsworth Center Empire State Plaza – Albany, USA**

Responsable de l'équipe : M. Robert Turesky

---

# Résumé MICROG-1800

---

**Responsable scientifique** : M. Michel Mallat

**Organisme** : Hôpital de la Salpêtrière - Inserm U975- Paris

## 1. Titre

## Projet complet

30 mois

Effets des ondes GSM 1800MHz sur les cellules microgliales et la neurotransmission dans un contexte neuroinflammatoire

## 2. Questions à la recherche

RFES 1.2 - Recherche de mécanisme : travaux de recherche visant à explorer divers mécanismes pouvant expliquer l'intolérance environnementale idiopathique aux champs électromagnétiques.

## 3. Résumé

### Objectif détaillé

De nombreuses pathologies du système nerveux central (SNC) adulte ou immature entraînent une activation des macrophages cérébraux appelés microglie. Les cellules activées produisent des cytokines, des radicaux libres et d'autres composés qui peuvent influencer sur l'intégrité, le développement ou l'activité des réseaux neuronaux, notamment via la modification de la neurotransmission glutamatergique. L'activation de la microglie peut être provoquée ou stimulée par des infections périphériques ou des inflammations systémiques et elle modifie très fortement la sensibilité de la microglie à des signaux environnementaux. L'objectif est de déterminer l'effet de radiofréquences (RF) émises par des téléphones portables (GSM 1800 MHz) sur une activation microgliale survenant chez des sujets jeunes ou adultes et d'en rechercher les conséquences sur la neurotransmission glutamatergique et l'activité neuronale dans le cortex cérébral. Nous utiliserons un modèle classique d'activation microgliale obtenue par injection intrapéritonéale d'un composé de parois bactériennes, le LPS, chez des rats adultes ou immatures (âge 15 jours). Les rats seront exposés au GSM en mode unique ou chronique. Nous déterminerons les effets des signaux GSM sur 1) l'activation microgliale évaluée par la morphologie, la densité, la prolifération de ces cellules, leur expression de marqueurs macrophagiques (Iba1, CD68, CD11b, CMH2) et leur production de modulateurs de la neuroinflammation (cytokines pro- ou anti-inflammatoires, chimiokines, enzymes productrices de radicaux libres oxygénés), 2) l'expression et la phosphorylation de récepteurs glutamatergiques AMPA, 3) l'activité des neurones évaluée par l'expression du gène cFos et l'enregistrement de l'activité électrophysiologique spontanée ou évoquée par des stimuli sonores au niveau du cortex auditif. Notre projet s'appuie sur des résultats histologiques préliminaires indiquant qu'une exposition céphalique de 2h au GSM 1800 MHz (SAR = 2.2 W/kg) est suffisante pour moduler l'activation microgliale induite par le LPS chez des rats.

### Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

Les publications portant sur la microglie exposées in vivo ou in vitro à ce type de RF (900 à 1950 MHz en champs pulsés) ne permettent pas de conclure à l'existence d'effets reproductibles non liés à la température, en l'absence d'activation préalable des cellules. Notre projet serait la première étude approfondie des conséquences de l'activation microgliale sur la réponse au GSM 1800 MHz de sujets jeunes ou adultes, en termes de capacités fonctionnelles de la microglie, de neurotransmission glutamatergique et d'activité des neurones.

### Argumentation du choix des questions

Recherche de mécanismes cellulaires et moléculaires qui potentialisent ou caractérisent la réponse du SNC aux RF et qui relèvent de fonctions microgliales physiopathologiques ou de l'activité neuronale. Rôle de la neuroinflammation comme facteur de vulnérabilité chez des sujets adultes ou en développement. Compte

tenu de l'importance de l'activation microgliale dans des pathologies ou lésions très variées avec une incidence élevée, nos travaux contribueront à la définition et à la compréhension des effets des RF selon l'état de santé des sujets.

### Description des méthodes mises en œuvre

---

1ère année et début de la 2ème: expositions céphaliques de rats (âgés de 15 jours ou adultes) au GSM 1800 MHz, SAR de l'ordre de 2 W/kg pendant 2h (Watilliaux et al., 2011). Pour chaque âge, trois groupes d'animaux (6 rats par groupe pour chaque expérience): (1) soumis à 1800 MHz après induction d'un état neuroinflammatoire par injection ip de LPS, (2) soumis à l'injection de LPS et pseudo-exposés (mis sous l'antenne d'exposition avec un SAR=0, contrôle d'exposition), (3) pseudo-exposés en l'absence d'injection de LPS (contrôle d'inflammation). Animaux sacrifiés entre 12 et 72 h suivant l'exposition pour analyse de la réaction microgliale, des récepteurs AMPA et de l'expression neuronale de cFos par Western blot, RT-PCR et immunohistologie quantitatives. 2ème année: expositions chroniques "corps entier" des animaux préinjectés par le LPS (2h par jour pendant 4 semaines, SAR, 2 W/kg, prestation externe INERIS). Comparaison des groupes exposés ou pseudo exposés (n=6 par groupe), pour l'activation microgliale, les récepteurs AMPA et l'activité électrophysiologique corticale avec ou sans stimulus auditif. Six derniers mois, fin des expériences, rédaction d'articles.

## 4. Membres participants au projet

---

### **Equipe 1 : Hôpital de la Salpêtrière - Inserm U975- Paris**

Responsable de l'équipe : M. Michel Mallat

### **Equipe 2 : Inserm U894 - Paris**

Responsable de l'équipe : Mme Therese Jay

### **Equipe 3 : Centre de Neurosciences de Paris-Sud, UMR CNRS 8195 - Orsay**

Responsable de l'équipe : M. Jean-Marc Edeline

---

# Résumé MOBI-KIDS

---

**Responsable scientifique** : Mme Brigitte Lacour

**Organisme** : ARECEA-RNTSE - Faculté de Médecine – Vandoeuvre-lès-Nancy

## 1. Titre

**Projet complet**

**36 mois**

MOBI-KIDS : Technologies de communication, environnement et tumeurs cérébrales chez les jeunes

## 2. Questions à la recherche

RFES 3.3 - Quantification des expositions individuelles : notamment en milieu professionnel, pour les enfants, dans les transports en commun et autour des antennes relais de téléphonie mobile.

## 3. Résumé

### Objectif détaillé

L'objectif de l'étude internationale MOBI-KIDS est d'analyser la relation entre risque de tumeur cérébrale chez l'enfant et l'adolescent et exposition aux radiofréquences (RF) émises par les téléphones mobiles et autres technologies de communication.

L'objectif de la présente demande de subvention est de financer:

- la prolongation du travail de terrain en France,
- l'amélioration des indices d'exposition aux RF et extrêmement basses fréquences (ELF) pour tous les sujets (exposition directe et parentale),
- l'analyse de la relation entre risque de tumeur cérébrale et exposition aux RF, ELF et co-exposition à d'autres facteurs environnementaux.

### Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

L'augmentation rapide de l'utilisation des téléphones portables dans le monde depuis les années 80, suscite un intérêt considérable envers de possibles effets des RF sur la santé.

A ce jour, il n'existe pas d'indication fiable en faveur d'un effet des RF sur la cellule, mais les bases de données d'évaluation sont limitées, notamment pour l'exposition de longue durée et de haut niveau. La recherche scientifique n'a pas apporté pas la preuve que les RF ont des effets néfastes sur la santé, mais l'étude internationale INTERPHONE, menée de 2000 à 2004 sur une population âgée de 30 à 59 ans, suggère un risque accru de gliomes et neurinomes chez les utilisateurs les plus intensifs. Ceci a conduit le Centre International de Recherche sur le Cancer à classer les RF en catégorie 2B « cancérogènes possible ».

Concernant l'exposition aux RF durant l'enfance, peu de données sont disponibles : l'étude CEFALO conduite de 2004 à 2008 porte sur un nombre faible de sujets, dont peu d'utilisateurs intensifs de téléphones. Or, l'utilisation de plus en plus importante des technologies de communication chez les adolescents, et plus récemment chez les enfants, alimente le débat ces dernières années. Directement exposé aux ondes émises par les téléphones portables, le système nerveux en développement est potentiellement plus sensible aux champs électromagnétiques et leur distribution dans le cerveau est différente de celle de l'adulte. Enfin, l'utilisation précoce et intense dès l'enfance se traduit par une durée d'exposition plus longue comparée à un début d'utilisation à l'âge adulte. La mise en place de MOBI-KIDS fait suite aux recommandations de comités nationaux et internationaux (OMS, SCENIHR, EFHRAN) afin d'évaluer chez les jeunes le risque de tumeur cérébrale potentiellement lié aux RF émises par les technologies de communication.

### Argumentation du choix des questions

MOBI-KIDS est une étude cas-témoins portant sur les tumeurs cérébrales, qui se développent aux dépens de tissus parmi les plus exposés aux ondes RF et ELF émises par les téléphones mobiles. Compte tenu

de la rareté de ces tumeurs, l'approche cas-témoins est la plus efficace pour répondre rapidement aux objectifs de l'étude. Afin de minimiser un biais potentiel de non participation, les témoins (2 par cas, appariés sur l'âge, le sexe et la région) sont recrutés parmi les patients hospitalisés pour appendicite, pathologie qui n'est liée ni à l'utilisation d'un téléphone portable ni au statut socio-économique. Après consentement éclairé, les participants sont sollicités pour répondre lors d'un entretien particulier (avec leurs parents/tuteurs pour les mineurs) à un questionnaire permettant d'évaluer leur exposition à des facteurs de risque éventuels.

Un des points importants de MOBI-KIDS est d'améliorer le recueil des données d'exposition au téléphone mobile. Avec l'accord des sujets, la consommation de téléphone portable est validée par les relevés d'appels fournis par les opérateurs. L'étude permettra également une meilleure connaissance des expositions des jeunes qui n'utilisent pas le téléphone mobile de la même façon que les adultes: l'analyse de leur consommation pourra orienter les messages d'éducation pour la santé.

### Description des méthodes mises en œuvre

L'étude MOBI-KIDS est menée dans 15 pays et inclut des patients âgés de 10 à 24 ans, atteints de tumeur cérébrale primitive, bénigne ou maligne, dans les parties les plus exposées du cerveau, et 2 témoins par cas sans tumeur cérébrale.

Initialement prévu pour 3 ans, le recrutement a débuté en 2011 dans les premiers pays (dont la France et l'Espagne) et vient de commencer en Australie, Canada et Nouvelle Zélande. Un retard a été constaté pour la majorité des pays (difficultés liées au grand nombre d'hôpitaux à recruter pour étudier une pathologie rare et aux délais d'obtention des autorisations des comités d'éthique). A ce jour, 463 cas et 768 témoins ont accepté de participer. Lors du meeting MOBI-KIDS de 2012, le recrutement a été étendu d'un an pour atteindre un effectif de 1000 cas et 2000 témoins en 2014, ce qui, au vu de la prévalence d'utilisation des téléphones portables dans la population étudiée, donnerait une puissance statistique de 80% pour observer un RR de 1.4, pour une utilisation de 5 à 10 ans dans le passé dans le décile le plus exposé. En France, une centaine de cas devraient être recrutés.

La présente demande a pour objectif de financer la prolongation du travail de terrain en France, l'amélioration de l'estimation de l'exposition et l'analyse des données des 15 pays participants. Si l'échelle internationale est indispensable pour assurer une bonne puissance, une analyse descriptive au niveau national pourra fournir des informations sur l'usage du téléphone par les jeunes français. En particulier, une comparaison entre les données du questionnaire et celles fournies par les opérateurs permettra de pointer les biais d'information à prendre en compte.

## 4. Membres participants au projet

### **Equipe 1 : ARECEA-RNTSE - Faculté de Médecine - Vandoeuvre-lès-Nancy**

Responsable de l'équipe : Mme Brigitte Lacour

### **Equipe 2 : IFSTTAR - BRON**

Responsable de l'équipe : Mme Martine Hours

### **Equipe 3 : CREAL - Barcelone, Espagne**

Responsable de l'équipe : Mme Elisabeth Cardis

---

# Résumé ModExPro

---

**Responsable scientifique** : Mme Karen Leffondre

**Organisme** : ISPED - Université Bordeaux Segalen

## 1. Titre

**Projet complet**

**36 mois**

Analyse de l'aspect temporel de la relation entre exposition professionnelle ou environnementale et cancer : application au mésothéliome, cancer broncho-pulmonaire et tumeurs du système nerveux central

## 2. Questions à la recherche

---

RFES 3.1 - études de faisabilité et études épidémiologiques au sein de populations particulièrement vulnérables ou exposées aux champs électromagnétiques (enfants, femmes enceintes, travailleurs, riverains d'émetteurs)

CANC 4 - Modèles d'évaluation quantitative de l'excès de risque de cancer des voies respiratoires pour les expositions professionnelles et environnementales aux agents cancérigènes certains, en particulier à faibles doses

CANC 7 - Risque de cancers liés à des expositions environnementales ou professionnelles subies tout au long de la vie

## 3. Résumé

---

### Objectif détaillé

---

L'objectif de ce projet est 1) d'évaluer et comparer divers modèles estimant l'aspect temporel de la relation entre expositions professionnelles ou environnementales et survenue de cancer, au travers de trois applications : amiante et mésothéliome, tabac et cancer broncho-pulmonaire, champs électromagnétiques et tumeurs du système nerveux central ; 2) d'intégrer dans la modélisation de la latence les variations temporelles des expositions à l'aide du modèle de Cox pour données cas-témoins.

### Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

---

La variabilité des expositions professionnelles et environnementales au cours du temps (exposition prolongée à faible dose, répétition de pics d'exposition de courtes durées,...), et l'existence d'une période de latence entre l'exposition et la survenue de cancer doivent être considérées pour bien caractériser la forme de la relation exposition-effet et être en mesure de répondre à des questions de santé publique permettant ainsi d'élaborer des programmes de surveillance des populations à risque adéquats et d'élaborer des stratégies de compensation adaptées. Des modèles étudiant le temps de latence ont été proposés et appliqués notamment dans l'étude de la relation entre exposition professionnelle au radon et survenue de cancer du poumon. Cependant, dans ce type de modèles, l'exposition a jusqu'à présent été modélisée via un indice résumé de l'exposition cumulée ne permettant pas de distinguer les expositions prolongées à de faibles doses, des expositions par intermittence à plus fortes doses. Pour cela, nous avons développé un modèle de Cox adapté pour les données cas-témoins permettant de considérer la variabilité de l'exposition. Néanmoins, ce modèle ne permet pas à ce jour d'étudier le temps de latence. Nous proposons ici de développer un modèle statistique qui permettra à la fois d'étudier le temps de latence tout en tenant compte des variations dans le temps de l'exposition en intégrant les fonctions de latence dans le modèle de Cox adapté aux données cas-témoins. Au travers de l'application de ce modèle dans trois domaines très différents, ce projet représente non seulement une avancée méthodologique pour l'analyse de données cas-témoins mais il devrait également permettre de documenter les 3 relations étudiées et ainsi répondre à des questions toujours en suspens.

## Argumentation du choix des questions

---

CANC4 et CANC7) Le nouveau modèle développé devrait permettre de différencier l'effet des expositions prolongées à de faibles doses de celui des expositions répétées à de fortes doses tout en considérant l'ensemble de la vie des sujets.

RFES 3.1) Le projet vise à caractériser la forme de la relation exposition-effet entre tumeurs du système nerveux central et expositions aux champs électromagnétiques.

## Description des méthodes mises en œuvre

---

La relation exposition-effet dans le temps sera modélisée pour 3 domaines différents à partir de 3 études cas-témoins pour lesquelles les données sont disponibles :

a) le mésothéliome pleural et exposition professionnelle à l'amiante à partir d'une étude réalisée dans le cadre du PNSM et incluant 1199 cas et 2379 témoins ;

b) le cancer broncho-pulmonaires et tabac à partir de l'étude ICARE réalisée entre 2001 et 2006 incluant 3017 cas et 3548 témoins ;

c) les tumeurs du système nerveux central et exposition professionnelle et/ou extraprofessionnelle aux champs électromagnétiques à partir de l'étude CERENAT réalisée entre 2004 et 2006 et incluant 596 cas et 1192 témoins.

Première année :

1/ Recensement et application des modèles à temps de latence existants aux 3 études incluses dans le projet. Chaque analyse sera réalisée en utilisant un index résumé de l'exposition cumulée, et les résultats des différents modèles seront comparés afin de déterminer le modèle le plus approprié pour étudier le temps de latence de chacune de ces trois relations.

Deuxième année :

2/ Développement d'un nouveau modèle permettant de caractériser la forme de la relation exposition-effet tout en prenant en compte la variabilité de l'exposition au cours du temps (modèle de Cox) mais aussi le temps de latence (modèles de latence). Nous proposons d'intégrer les fonctions de latence identifiées au point 1/ dans le modèle de Cox pour données cas-témoins. Ce modèle sera appliqué aux données réelles et la qualité d'ajustement entre les différents modèles sera comparée grâce à des critères statistiques récemment proposés.

3/ Etude des propriétés du nouveau modèle de Cox à temps de latence pour données cas-témoins, par le biais de simulations, et détermination des modèles les plus sensibles aux erreurs de mesures de l'exposition.

Troisième année :

4/ Développement d'un package R pour l'analyse des expositions prolongées dans les études cas-témoins, incorporant le nouveau modèle de Cox à temps de latence, le modèle de Cox pour données cas-témoins sans temps de latence, et les modèles logistiques à temps de latence.

5/ Valorisation du projet (rapport final et rédaction d'articles scientifiques).

## 4. Membres participants au projet

---

### Equipe 1 : ISPED - Université Bordeaux Segalen

Responsable de l'équipe : Mme Karen Leffondre

### Equipe 2 : Inserm U897 - Université Bordeaux Segalen

Responsable de l'équipe : M. Patrick Brochard

### Equipe 3 : Inserm UMR 1018 Equipe 6 - Villejuif

Responsable de l'équipe : Mme Isabelle Stucker

### Equipe 4 : Centre de recherche du CHUM - Service de consultation en biostatistique - Montréal, Canada

Responsable de l'équipe : Mme Marie-Pierre Sylvestre

---

# Résumé MYCO-TOX

---

**Responsable scientifique** : M. Marc Audebert

**Organisme** : Inra - UMR 1331 - TOXALIM - Toulouse

## 1. Titre

## Projet complet

36 mois

Comparaison des effets toxiques des mycotoxines, seules et en mélange, sur des modèles cellulaires humains

## 2. Questions à la recherche

ACHIM 1 - Étude des effets aux faibles doses des agents CMR (catégories 1A et 1B du règlement CLP) et/ou en cumuls d'exposition

ACHIM 6 - Modèles in vitro et in vivo chez l'animal et développement d'indicateurs globaux « d'effets cocktail » pour l'évaluation de la toxicité des mélanges de micropolluants en vue de l'évaluation d'une exposition chronique

CANC 6 - Expositions multiples aux substances cancérogènes

## 3. Résumé

### Objectif détaillé

Les mycotoxines sont des produits du métabolisme de différentes moisissures. Du fait de leur forte toxicité et de leur présence dans l'alimentation, ces contaminants présentent un problème de santé publique important. En 2011 l'ANSES a émis une recommandation pour une meilleure connaissance de la toxicité de ces composés, un risque pour les consommateurs ne pouvant être écarté (Etude EAT2). Les effets chroniques (exposition répétée à de faibles doses) sont les plus redoutés en raison des habitudes alimentaires et de la persistance de ces toxines. Certaines mycotoxines ont des propriétés hépatotoxiques, d'autres sont néphrotoxiques ou neurotoxiques. La génotoxicité de certaines mycotoxines est à l'origine de leur potentiel cancérigène. Cependant, seul un nombre limité de ces substances a fait à ce jour l'objet d'études approfondies de toxicité, et encore moins en prenant appui sur des modèles cellulaires humains. Par ailleurs, la présence simultanée dans l'alimentation de différentes mycotoxines pose la question de l'évaluation du risque lié aux mycotoxines en mélange.

### Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

Au sein de l'équipe Métabolisme des Xénobiotiques de l'UMR1331 TOXALIM, nous avons développé un nouveau test de toxicité in vitro pour l'étude des contaminants alimentaires. L'utilisation de ce test nous a permis de démontrer la cytotoxicité et la génotoxicité de différentes familles de contaminants alimentaires ainsi que l'effet « cocktail » de pesticides. En comparant les résultats de toxicité obtenus sur différentes lignées cellulaires, nous pouvons par ailleurs explorer les voies de toxicité spécifiques à des lignées cellulaires issues des organes cibles des mycotoxines (foie, colon, rein et cerveau). Nous avons caractérisé le potentiel métabolique de quatre lignées cellulaires humaines, ce qui permettra d'explorer la relation entre la métabolisation (ou pas) des mycotoxines et leur potentiel toxique. Des tests complémentaires nous permettront de préciser le mode d'action génotoxique des composés ayant produit des résultats positifs. Du fait de la présence simultanée dans l'alimentation de différentes mycotoxines, l'évaluation du danger lié aux mycotoxines en mélange sera réalisée. Nous comparerons les effets doses réponse de mélanges de mycotoxines avec celles des molécules seules, afin de déterminer s'il existe une additivité, un antagonisme, ou une potentialisation, entre mycotoxines dans les mélanges.

## Argumentation du choix des questions

---

Le projet MYCO-TOX permettra de mieux appréhender la génotoxicité et la cytotoxicité de 20 mycotoxines sur quatre lignées cellulaires, seules ou en mélange, et ce y compris à de faibles doses. Ce projet souhaite ainsi répondre au mieux aux termes du PNR EST ANSES 2013 concernant la caractérisation du danger et l'évaluation du risque. Ce programme de recherche prend en compte différentes questions de recherches prioritaires, notamment celles liées aux Agents chimiques (« Étude des effets aux faibles doses des agents CMR » et « développement d'indicateurs globaux d'effets cocktail pour l'évaluation de la toxicité des mélanges ») et aux Cancers (« Expositions multiples aux substances cancérigènes »). Cette étude devrait apporter des éléments nouveaux permettant aux agences françaises et européennes d'évaluation du risque de lever des incertitudes concernant le risque associé aux mycotoxines. Notamment, la modélisation des effets des mélanges pourrait à terme aider à mieux caractériser le danger lié à la présence de mycotoxines en mélange pour les consommateurs.

## Description des méthodes mises en œuvre

---

Les potentiels génotoxique et cytotoxique à faible dose de 20 mycotoxines, représentatives des différentes familles de mycotoxines présentes dans l'alimentation, seront étudiés avec le test H2AX sur quatre lignées cellulaires humaines : LS-174T (colon), HepG2 (foie), ACHN (rein) et SH-SY5Y (neuroblastome) (18 premiers mois). L'étude des molécules seules nous permettra de déterminer des facteurs d'équivalence toxique des mycotoxines. Le mode d'action génotoxique des mycotoxines qui auront induit la phosphorylation de l'histone H2AX sera étudié plus en détail. Si la voie du stress oxydant semble impliquée, des mesures des espèces réactives de l'oxygène seront effectuées. Dans le cas où la formation d'adduits à l'ADN est présente, nos travaux avec la plateforme d'analyse structurale du laboratoire, nous conduiront à leur identification.

Dans une deuxième partie (12 mois), nous étudierons le potentiel génotoxique de trois mélanges de mycotoxines. Seront analysés un mélange de mycotoxines de la même famille (aflatoxines B1, B2, G1, G2), et un mélange de molécules issues de différentes familles de mycotoxines présentes sur les mêmes denrées (nivalénol, fusarénone X et déoxynivalénol). Enfin, sera étudié un mélange avec les six mycotoxines classiquement recherchées dans les plans de surveillance (déoxynivalénol, zéaralénone, fumonisine B1, aflatoxine B1, ochratoxine A et patuline).

## 4. Membres participants au projet

---

**Equipe 1 : Inra - UMR 1331 - TOXALIM - Toulouse**

Responsable de l'équipe : M. Marc Audebert

---

# Résumé NanoGut

---

**Responsable scientifique :** M. Eric Houdeau

**Organisme :** Inra - UMR 1331 - Toxalim - Toulouse

---

## 1. Titre

## Projet complet

36 mois

- Devenir et toxicité de nanoparticules de dioxyde de titane après exposition orale chez le rat : impact de la taille des particules sur le franchissement de la barrière digestive et le risque de cancérogenèse colorectale

---

## 2. Questions à la recherche

NANO 1 - Détection, identification et caractérisation des nanoparticules, notamment des nanoparticules manufacturées (dans des fluides biologiques, tissus, compartiments environnementaux) : en particulier aspects métrologie, méthodes de référence

NANO 5 - Toxicologie des nanoparticules et des nanomatériaux. Recherches méthodologiques, méthodes de référence

CANC 7 - Risque de cancers liés à des expositions environnementales ou professionnelles subies tout au long de la vie

---

## 3. Résumé

---

### Objectif détaillé

Devant l'utilisation croissante des nanomatériaux dans l'agro-alimentaire, les conséquences d'une exposition orale aux nanoparticules (NP) soulèvent des questions de santé publique. Le dioxyde de titane (TiO<sub>2</sub>) est utilisé comme colorant alimentaire (E171), et ses propriétés bactéricides lui promettent un usage répandu dans le secteur de l'emballage [Yu et al 2011]. Toutefois, des NP de TiO<sub>2</sub> induisent in vitro des réponses toxiques sur des cellules épithéliales intestinales [Gerloff et al 2012] et sont classées cancérogènes 2B pour l'homme après inhalation (CIRC). Dans l'intestin, première région exposée aux NP ingérées, leur distribution et translocation restent peu abordées. Il est admis que l'homme est surtout exposé à des microagrégats de TiO<sub>2</sub> (taille > 450nm) ainsi que des particules nanométriques [Weir et al, 2012]. Or nos données préliminaires dans l'intestin de rat et sur cellules épithéliales murines montrent que des agrégats submicroniques de TiO<sub>2</sub> (400-600nm) ont des effets délétères (augmentation de perméabilité intestinale et génotoxicité) à des doses/concentrations compatibles avec l'exposition humaine (100µg/kg/j) [Powell et al, 2010]. Ce défaut de barrière peut non seulement favoriser la pénétration des NP vers l'organisme, mais aussi l'inflammation propice à la promotion de la carcinogenèse [Terzic et al, 2010]. Le projet vise à caractériser l'impact de la dimension et de la dose des NP sur le devenir du TiO<sub>2</sub> le long du tube digestif, sa translocation au travers de la barrière intestinale et les conséquences sur le risque de cancérogenèse colorectale.

---

### Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

Le franchissement de la barrière digestive et les effets dans l'intestin sont deux questions clés dans l'évaluation du risque d'exposition orale aux NP. Or très peu d'études abordent le suivi du TiO<sub>2</sub> dans l'intestin, sa translocation selon la taille des NP ingérées, et aucune à son potentiel carcinogène. En utilisant des NP de référence (TiO<sub>2</sub> P25 NM105) fournies au Consortium dans le cadre du programme de parrainage de l'OCDE, l'originalité du projet repose sur une étude comparative du devenir de différentes formes métrologiques de TiO<sub>2</sub> représentatives de l'exposition alimentaire chez l'homme, basée sur une caractérisation systématique des NP dès le bolus de gavage, puis le long de l'intestin et dans les tissus en utilisant la fluorescence X et UV du TiO<sub>2</sub> en imagerie Synchrotron. NanoGut vise de plus à évaluer les impacts physiopathologiques (génotoxicité et carcinogenèse) selon la forme métrologique des NP à l'ingestion et leur absorption, à la fois sur des modèles cellulaires et in vivo, chez le rat. Cette approche est un prérequis pour le développement de méthodes de référence applicables à la toxicologie des NP à la fois pour des

expositions alimentaires, mais aussi pour l'exposition professionnelle où la toxicité orale par déglutition reste à prendre en compte dans l'évaluation du risque.

### Argumentation du choix des questions

---

NANO 1– Le projet repose sur la caractérisation dans le bolus de gavage de la taille des particules et leur stabilité à l'état dispersé sous différentes conditions d'ultrasonication, propres à reproduire les caractéristiques métrologiques du TiO<sub>2</sub> présent dans l'aliment. L'imagerie Synchrotron autorise une première analyse métrologique des particules de TiO<sub>2</sub> dans les matrices gastriques et intestinales. Cette approche sera enrichie de la microscopie électronique à transmission pour apprécier la taille des particules dans les tissus après translocation.

NANO 5– Les données préliminaires chez le rat témoignent d'une toxicité orale dans les conditions de l'exposition humaine. Le Consortium propose son expertise dans l'évaluation des altérations de la barrière intestinale (perméabilité, inflammation/carcinogénèse) en présence de contaminants chimiques, dont des NP d'oxydes métalliques.

CANC 7– Nos données préliminaires de génotoxicité in vitro du TiO<sub>2</sub> sur un épithélium colique normal et prénéoplasique justifient le questionnement de promotion de la carcinogénèse colorectale. NanoGut propose des approches de génotoxicité et de carcinogénèse in vivo, ex vivo et in vitro pour apprécier ce risque lors d'une exposition chronique (100j).

### Description des méthodes mises en œuvre

---

En Année 1, 5 doses de TiO<sub>2</sub> (15j per os) seront testées : 10 et 1mg/kg/j, 100 et 1µg/kg/j, 10ng/kg/j pour 3 statuts d'agrégation: forme non sonifiée (agglomérats), forme partiellement dispersée (agrégats de 400-600nm) et nanodimensionnées (<100nm), précisément caractérisées (DLS et MET). Les lignes de lumière DISCO et LUCIA (Synchrotron SOLEIL) permettront de suivre le TiO<sub>2</sub> (autoluminescence UV) ou l'élément Titane (fluorescence X et spectroscopie XANES) le long de l'intestin et dans les tissus, une approche préalablement validée sur les deux lignes.

In vivo chez le rat (INRA Toxalim) et in vitro sur des lignées cellulaires humaines (entérocytes, cellules M, cellules à mucus) (CEA), le passage para- et/ou transcellulaire (endocytose/macropinocytose) du TiO<sub>2</sub> sera caractérisé (Années 1+2) ; l'impact sur l'épithélium (profil cytokines, stress oxydant) corrélé aux modifications de perméabilité épithéliale sera étudié in vivo chez le rat, ex vivo en chambres de Ussing et in vitro sur des epithelia reconstitués (Années 1-3). La génotoxicité du TiO<sub>2</sub> (test des Comètes) sera mesurée sur des enterocytes et du sang périphérique des mêmes rats (Années 2+3). Les effets promoteurs de la cancérogenèse (dénombrement des mucine depleted foci, activités cytotoxiques [MTT] et génotoxiques [gammaH2AX]) seront suivis chez le rat chimio-induit et sur cellules murines mutées ou non sur le gène apc, une mutation impliquée dans 75% des cancers coliques humains (Années 2+3).

## 4. Membres participants au projet

---

### **Equipe 1 : Inra - UMR 1331 - Toxalim - Toulouse**

Responsable de l'équipe : M. Eric Houdeau

### **Equipe 2 : Inra - UMR1331 - ToxAlim - Toulouse**

Responsable de l'équipe : M. Fabrice Pierre

### **Equipe 3 : Inra - INP-UPS UMR 1331 Toxalim - Toulouse**

Responsable de l'équipe : Mme Elisa Boutet

### **Equipe 4 : CEA - DSM/INAC/SCIB/LAN - Grenoble**

Responsable de l'équipe : Mme Marie Carriere

### **Equipe 5 : Synchrotron SOLEIL- Gif sur Yvette**

Responsable de l'équipe : M. Matthieu Réfrégiers

---

# Résumé NanoResp

---

**Responsable scientifique** : M. Didier Morin

**Organisme** : Institut de Neurosciences Cognitives et Intégratives d'Aquitaine (INCIA) - UMR CNRS 5287 - Université Bordeaux Segalen

---

## 1. Titre

## Etude de faisabilité

12 mois

Effets des nanoparticules sur l'activité et le développement des centres respiratoires

---

## 2. Questions à la recherche

NANO 5 - Toxicologie des nanoparticules et des nanomatériaux. Recherches méthodologiques, méthodes de référence

---

## 3. Résumé

---

### Objectif détaillé

Il est largement admis que l'appareil respiratoire constitue la voie majeure de pénétration des nanoparticules (NP) dans l'organisme. A ce titre, de nombreuses études ont portées sur les effets de ces NP au niveau de l'étage périphérique du système respiratoire, à savoir des voies aériennes supérieures (cavité nasale, sphère oro-pharyngée et laryngée) ainsi qu'au niveau trachéo-bronchique et alvéolaire. De façon très synthétique, l'exposition aux NP peut déclencher un stress oxydant au niveau tissulaire, ce qui provoque une réponse inflammatoire pouvant entraîner le développement d'une fibrose pulmonaire. Cependant à l'heure actuelle, nous ne disposons d'aucune donnée concernant les effets des NP sur l'activité des centres nerveux impliqués dans la genèse du rythme respiratoire ainsi que dans la mise en place du patron moteur de la respiration. Le premier objectif de l'étude que nous proposons ici est donc de déterminer, l'effet d'une exposition aiguë aux NP sur l'activité des neurones des centres respiratoires bulbo-pontiques ainsi que des motoneurons bulbaires et spinaux chez les Mammifères (rat, souris).

De plus, il est clairement établi que certaines NP présentes chez la femelle gestante sont capables de traverser la barrière placentaire, perturber le sac vitellin et causer soit des malformations du ou des embryons, soit de la mortalité intra-utérine. Le second objectif de notre projet sera d'étudier chez l'embryon, l'animal nouveau-né et le juvénile, l'impact d'une exposition chronique de la mère gestante aux NP sur la mise en place, le développement et le fonctionnement des neurones des centres respiratoires ainsi que des motoneurons commandant les muscles diaphragmatique, intercostaux, abdominaux et ceux des voies aériennes supérieures.

---

### Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

Même si depuis une dizaine d'années, des programmes de recherche ont été lancés sur les NP pour répondre aux inquiétudes que soulèvent leurs possibles effets sur la santé, de nombreuses inconnues subsistent quant aux risques sanitaires encourues, notamment pour le cerveau et le système nerveux en général. Les enseignements tirés des crises sanitaires qu'a connu notre pays dans la période récente (telle que celle de l'exposition à l'amiante par exemple) incitent la communauté scientifique et médicale à développer rapidement le plus grand nombre de modèles d'étude visant à analyser l'impact de ces produits manufacturés sur la santé. Dans ce cadre précis, notre projet s'inscrit dans une démarche exploratoire regroupant neurobiologistes et chimiste des NP afin de développer au sein du campus bordelais une thématique nouvelle concernant l'effet de NP particulières (de métal ou d'oxyde de métal) sur le fonctionnement du système nerveux central.

## Argumentation du choix des questions

---

Le développement et la mise en œuvre de ce projet nous permettront d'apparaître comme structure pionnière au niveau national et international dans l'étude de l'impact des NP sur le système nerveux central. L'interdisciplinarité et l'expertise des participants à ce projet (neurobiologie des réseaux de neurones; chimie des NP et des matériaux nanostructurés) ainsi que les modèles d'étude utilisés (système nerveux central isolé in vitro de rat ou de souris en période périnatale; tranches de tissu nerveux issu des centres respiratoires) constituent une base extrêmement solide pour le développement et la réussite de cette thématique émergente.

## Description des méthodes mises en œuvre

---

Le projet combinera approches électrophysiologiques (extra- et intracellulaires), pharmacologiques et toxicologiques. Il sera mené principalement à partir de modèles expérimentaux de tissu nerveux (tronc cérébral, moelle épinière) prélevés chez l'embryon, l'animal nouveau-né ou juvénile, et maintenue en survie ex vivo grâce à la perfusion d'un milieu physiologique dont la composition est proche de celle du liquide cérébro-spinal. Les NP seront alors ajoutées au milieu de perfusion pour en étudier les effets sur le fonctionnement du tissu nerveux.

## 4. Membres participants au projet

---

**Equipe 1 : Institut de Neurosciences Cognitives et Intégratives d'Aquitaine (INCIA) - UMR CNRS 5287 - Université Bordeaux Segalen**

Responsable de l'équipe : M. Didier Morin

**Equipe 2 : CNRS UMR 5287 INCIA - Université Bordeaux Segalen**

Responsable de l'équipe : Mme Muriel Thoby-Brisson

**Equipe 3 : Centre de Recherche Paul Pascal - Pessac**

Responsable de l'équipe : Mme Christele Jaillet

---

# Résumé Nanospike

---

**Responsable scientifique** : M. Yann Sivry

**Organisme** : Université Paris-Diderot et IPGP - UMR CNRS 7154 - LGE - Paris

## 1. Titre

## Projet complet

36 mois

Etude des processus de transformation en milieux naturels complexes des nanoparticules minérales manufacturées par l'utilisation des isotopes stables métalliques.

## 2. Questions à la recherche

NANO 1 - Détection, identification et caractérisation des nanoparticules, notamment des nanoparticules manufacturées (dans des fluides biologiques, tissus, compartiments environnementaux) : en particulier aspects métrologie, méthodes de référence

NANO 2 - Devenir et comportement (agglomération, transports physique et trophique, persistance, interaction avec les autres contaminants...) des nanoparticules manufacturées relarguées dans l'environnement

## 3. Résumé

### Objectif détaillé

L'objectif général de ce projet de recherche est la compréhension du comportement des nanoparticules minérales manufacturées (NPs) lorsqu'elles sont disséminées en milieux naturels.

La grande majorité des études présentées dans la littérature sont effectuées dans des conditions éloignées de celles des milieux environnementaux (eaux, sols, sédiments) et biologiques (Benedetti et al., 2011 et réf. incluses). En particulier, les concentrations en NPs couramment utilisées sont supérieures de plusieurs ordres de grandeur à celles estimées dans les milieux environnementaux (Gottschalk et al., 2009), ce qui affecterait leur comportement physico-chimique (agrégation, solubilité...). Cependant, les concentrations élevées utilisées sont liées à la difficulté de détecter les NPs dans les différents milieux.

Pour lever les verrous fondamentaux sur les processus responsables du devenir des NPs dans des milieux naturels complexes et « bruyants » (pH, colloïdes naturels organo-minéraux, éléments constitutifs des NPs déjà présents en concentrations variables) il faut aussi lever un blocage analytique permettant de travailler à des concentrations en NPs raisonnablement faibles dans des milieux expérimentaux représentatifs des conditions environnementales et biologiques.

L'utilisation des outils innovants que sont les ICPMS Haute-Résolution (HR-ICP-MS) et les isotopes stables non traditionnels peut permettre de lever ce blocage dans des conditions expérimentales (teneurs, types de milieux) représentatives des environnements naturels et des contaminations en NPs estimées.

L'objectif général de ce projet est donc l'étude du devenir et du comportement des NPs minérales manufacturées suite à leur dissémination dans les milieux naturels, à l'aide de caractérisations physico-chimiques classiques couplées aux outils innovants que sont les HR-ICP-MS et les isotopes stables non traditionnels. Nous nous focaliserons en particulier i) sur leur solubilité à de très faibles concentrations dans les conditions des milieux naturels ; ii) sur leur transfert, leur transformation et/ou agrégation dans un milieu naturel ouvert en présence de colloïdes organo-minéraux.

### Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

Pour la première fois, nous proposons dans ce projet de réaliser une étude du devenir des NPs manufacturées en milieux naturels dans des conditions de concentrations réalistes.

Pour cela, nous développerons :

- une technique originale de traçage de NPs isotopiquement enrichies. La majorité des éléments chimiques possèdent au minimum deux isotopes stables, pour lesquels il existe des traceurs artificiellement enrichis en un isotope (Sivry et al., 2011). L'utilisation de NPs de composition isotopique spécifique

permettra leur détection par ICPMS, même à de très faibles concentrations, au sein de matrices complexes et donc de tracer les NPs au cours des divers processus de transformation dans les milieux naturels ;

- nous utiliserons les techniques de Single-Counting ICPMS et Field Flow Fractionation ICPMS actuellement développées en collaboration avec J. R. Ranville, Colorado Sch. of Mine (Poda et al., 2011). Cette technique de séparation couplée à l'analyse des compositions isotopiques de Cd, Zn et Ag, permet de réaliser un comptage individuel des nanoparticules et d'accéder à la mesure de la composition élémentaire en fonction de la taille des agrégats (séparation en taille).

## Argumentation du choix des questions

---

Les progrès rapides et récents des nanotechnologies ont conduit au développement de nanoparticules (NPs) manufacturées (i.e. taille 100 nm), qui présentent des propriétés physico-chimiques spécifiques. Leur incorporation à un nombre croissant de produits courants (<http://nanotechproject.org/44>) déclenche de nombreuses inquiétudes sociétales et politiques en raison de leur inévitable dispersion dans le milieu naturel et donc de l'exposition directe ou indirecte de l'homme. Du fait de leur forte réactivité, les NPs présentent un risque écotoxicologique (e.g. dispersion, dégradation dans l'environnement) et un risque en terme de santé humaine (e.g. exposition au poste de travail). Des estimations récentes des flux de NPs manufacturées libérées dans l'environnement ont été réalisées (Gottschalk et al., 2009; Mueller and Nowack, 2008; Nowack, 2009), correspondant à des teneurs dans les eaux de surface de 10 et 0.76 ng/L en NPs ZnO et Ag, respectivement.

Les NPs constituent donc une nouvelle classe de micropolluants dont le cycle de vie, le devenir et le comportement dans l'environnement doivent être définis avec précision et dans des conditions réalistes, afin d'évaluer leur impact potentiel.

## Description des méthodes mises en œuvre

---

2 types de NPs seront étudiés : i) des quantum dots de structure coeur/coquille CdSe/ZnS utilisés en électronique et en imagerie médicale, donc potentiellement libérées en grande quantité dans les milieux naturels et biologiques ; ii) des NPs d'argent qui constituent actuellement le plus grand flux de NPs manufacturées du fait de leur propriétés bactéricides.

Act.1 (6 mois): Production des NPs spikées par la méthode "de l'injection chaude", utilisée par les fabricants (Reiss et al., 2009), à partir de solutions enrichies artificiellement en isotopes stables ( $^{106}\text{Cd}$ ,  $^{67}\text{Zn}$  et  $^{107}\text{Ag}$ ). Les propriétés physico-chimiques des NPs seront étudiées par MEB, MET, XPS, leur structure par DRX et leur capacités d'agrégation par DLS.

Act.2 (18 mois): Développement de la détection des NPs spikées, après dispersion dans des matrices de complexité croissante, par la mesure de la composition isotopique et par SC-ICPMS, tandis que l'agrégation des NPs dans les milieux sera suivie par FiFF-ICPMS.

Act.3 (15 mois) : Etude du comportement des NPs disséminées à faible concentration dans des milieux naturels (eaux, sols) et biologiques (milieux de cultures, liquide physiologique). Ainsi, il sera possible d'accéder aux paramètres contrôlant le cycle de vie des NPs dans les milieux naturels à des concentrations réalistes.

Act.4 : Diffusion des résultats par la publication d'articles scientifiques, de rapports et de conférences nationales et internationales.

## 4. Membres participants au projet

---

**Equipe 1 : Université Paris-Diderot et IPGP - UMR CNRS 7154 - LGE - Paris**

Responsable de l'équipe : M. Yann Sivry

**Equipe 2 : Institut de Mineralogie et de Physique des Milieux Condensés - UMR 7590 CNRS - UPMC/IRD - Paris**

Responsable de l'équipe : M. Nicolas Menguy

**Equipe 3 : UFR de Chimie - Laboratoire ITODYS - Université de Paris 7**

Responsable de l'équipe : Mme Gaëlle Charron

---

# Résumé PATER

---

**Responsable scientifique** : M. Emmanuel Riviere

**Organisme** : ASPA - Espace Européen de l'Entreprise de Strasbourg - Schiltigheim

## 1. Titre

**Projet complet**

**36 mois**

Pollution Atmosphérique sur le Territoire français : Modélisation et effets sanitaires

## 2. Questions à la recherche

ACHIM 2 - Études sur les niveaux d'exposition et évaluation des risques pour les populations vulnérables ou sensibles (enfants, femmes enceintes, personnes atteintes de pathologies...) à des substances toxiques, en particulier cancérigènes, mutagènes reprotoxiques ou les perturbateurs endocriniens (y compris lorsqu'elles sont présentes à des concentrations inférieures au seuil de classement ; résidus de produits ou impuretés CMR présents en concentrations inférieures au seuil de classement 0,1 % pour les cancérogènes et mutagènes et 0,3 % pour les reprotoxiques en considérant différents scénarii de conditions d'usage)

AIRR AIR 6 - Identification d'indicateurs pertinents pour l'évaluation des expositions chroniques et/ou cumulées à la pollution de l'air (intérieur / extérieur)

AIRR AIR 9 - Identifier des effets à long terme sur la santé du NO<sub>2</sub>, en particulier pour les populations habitant en proximité du trafic routier

## 3. Résumé

### Objectif détaillé

Les objectifs du projet PATER sont de :

1. Modéliser la dispersion des polluants atmosphériques à une résolution spatiale fine à l'échelle France entière ;
2. Mettre à disposition ce modèle aux études épidémiologiques afin d'étudier les effets sanitaires de la pollution atmosphérique. Des premiers résultats seront produits sur la cohorte ELFE.

### Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

A notre connaissance, les études épidémiologiques sur les effets de la pollution atmosphérique réalisées jusque-là à l'échelle d'un pays, et notamment en France se sont appuyées sur une approche station, ou sur des modèles de dispersion avec une résolution spatiale limitée ne prenant pas en compte les variations intra-urbaines des niveaux de pollution. Néanmoins, à l'échelle européenne, le projet Aphekom a montré que le fait d'habiter à proximité de grands axes de circulation favorisait le développement de pathologies chroniques dont les coûts sont estimés à 300 millions d'euros/an.

L'originalité de notre projet repose sur la mise en œuvre d'un modèle de prédiction des concentrations ambiantes des polluants atmosphériques pour l'ensemble du territoire métropolitain Français à une résolution spatiale fine prenant en compte les variations intra-urbaines. La réalisation d'un tel modèle est une étape cruciale pour l'étude des effets sanitaires de la pollution de l'air dans les nombreuses études épidémiologiques françaises telles que ELFE, EGEA, ou CONSTANCES.

### Argumentation du choix des questions

Les indicateurs de pollution étudiés seront prioritairement le NO<sub>2</sub> et les PM<sub>2,5</sub> mais également l'O<sub>3</sub>, le SO<sub>2</sub>, et les PM<sub>10</sub>, qui sont tous réglementés aux niveaux européen et national en raison de leurs effets sur la santé. Les particules et le NO<sub>2</sub> font l'objet d'un suivi particulier lié aux dépassements de valeurs limites sur de nombreuses agglomérations, avec une forte variabilité spatiale notamment en proximité routière. Les PM<sub>2,5</sub> font l'objet de fortes préoccupations car elles peuvent pénétrer profondément dans l'arbre bronchique et passer dans la circulation sanguine.

Comme démontré dans les projets APHEKOM et ESCAPE (European Study for Cohorts of Air Pollution Effects), les expositions en zone urbaine et notamment en proximité trafic sont parmi les plus préoccupantes pour les effets sur la santé. La résolution spatiale fine du modèle développé dans le projet PATER permettra de caractériser, pour la France entière, les variations intra-urbaines dans l'exposition aiguë et chronique des

sujets et de diminuer ainsi l'erreur de mesure en proximité trafic comparativement aux modèles plus grossiers qui ne capturent pas ce type de variations.

Une étude de validation sera réalisée en confrontant les résultats des outils de dispersion aux niveaux d'exposition des mères de la cohorte SEPAGES (Grenoble) estimés selon des données de budget espace-temps, d'exposition cumulée air intérieur / air extérieur et de dosimétrie personnelle.

Les fœtus et femmes enceintes sont des populations particulièrement vulnérables, et l'exposition intra-utérine à la pollution atmosphérique pourrait participer au développement de pathologies ultérieures chez l'enfant, telles que cardio-vasculaires, neurodéveloppementales ou respiratoires. Disposer des outils nécessaires pour étudier de tels effets est donc d'une importance majeure.

### Description des méthodes mises en œuvre

La caractérisation de l'exposition des populations s'appuiera sur des modèles de simulation déjà validés localement complétés par des outils de mesure existants (2000 analyseurs sur 750 sites de mesure et campagnes de mesures par camions laboratoires et/ou échantillonneurs passifs). Ces modèles sont composés de bases de données (émissions par catégorie de sources de pollution, ...), applications (SIG / géostatistiques) et modèles (météorologique et physico-chimique) multi-échelles (nationale, régionale, urbaine, de proximité) permettant de cartographier la qualité de l'air. Les principales étapes du projet sont:

- Semestre 1 : recensement des zones couvertes par les AASQA avec des outils de simulation; analyse des spécifications des travaux ; articulation avec le modèle CHIMERE (INERIS);
- Semestre 2 : Cahier des charges de la base de données et du modèle de dispersion;
- Semestres 3-4 : montage, alimentation de la base de données et mise à disposition des épidémiologistes ;
- Semestres 5 : étude de validation (budget espace-temps) dans la cohorte SEPAGES
- Semestre 6 : application du modèle d'exposition à la pollution atmosphérique à la cohorte ELFE et étude de la relation entre l'exposition maternelle et avec la croissance fœtale.

A la suite du projet, cette base de données sera enrichie périodiquement avec intégration de nouvelles années de référence au service d'autres études épidémiologiques.

## **4. Membres participants au projet**

### **Equipe 1 : ASPA - Espace Européen de l'Entreprise de Strasbourg - Schiltigheim**

Responsable de l'équipe : M. Emmanuel Riviere

### **Equipe 2 : Inserm-UJF U823 - Institut Albert Bonniot - Grenoble**

Responsable de l'équipe : Mme Johanna Lepeule

### **Equipe 3 : Air Normand - Rouen**

Responsable de l'équipe : M. Jérôme Cortinovis

### **Equipe 4 : Observatoire régional de l'air en Midi-Pyrénées - Colomiers**

Responsable de l'équipe : M. Pierre-Yves Robic

### **Equipe 5 : Air PACA - Marseille**

Responsable de l'équipe : M. Jonathan Virga

### **Equipe 6 : Airparif - Paris**

Responsable de l'équipe : M. Fabrice Dugay

### **Equipe 7 : Air Lorraine - Villers-lès-Nancy**

Responsable de l'équipe : M. Alexandre Ockler

### **Equipe 8 : Air Pays de la Loire- Nantes**

Responsable de l'équipe : M. Arnaud Rebours

### **Equipe 9 : ATMO Poitou-Charentes - Périgny**

Responsable de l'équipe : M. Fabrice Caini

### **Equipe 10 : ATMO FRANCE - Paris**

Responsable de l'équipe : Mme Anne Laborie

### **Equipe 11 : Ineris - Verneuil-en-Halatte**

Responsable de l'équipe : Mlle Laure Malherbe

---

# Résumé PESTIPOP

---

**Responsable scientifique** : Mme Isabelle Baldi

**Organisme** : LSTE ISPED- Université Bordeaux Segalen

## 1. Titre

## Etude de faisabilité

12 mois

Elaboration d'une matrice emploi-exposition aux pesticides applicable aux études épidémiologiques en population générale (PESTIPOP) : étude de faisabilité

## 2. Questions à la recherche

PEST 1 - Identifier des populations vulnérables et/ou à risque élevé d'exposition. Déterminer, pour chacune de ces populations, les déterminants du niveau d'exposition (alimentation, air, eau et poussières en milieux intérieurs et extérieurs, particulièrement lors de l'utilisation de produits à effets sensibilisants)

PEST 4 - Exposition cumulée des personnes et de l'environnement aux substances utilisées à la fois en protection des plantes et en biocides

PEST 5 - Lien entre l'exposition et l'impact des pesticides sur la santé humaine et recherche sur les techniques et les pratiques (efficacité des mesures de gestion) permettant de réduire cet impact

## 3. Résumé

### Objectif détaillé

Développer une matrice emploi-exposition aux pesticides, a posteriori, à partir des données obtenues dans l'étude Cas-Témoins CERENAT.

### Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

Développées pour les cancérogènes professionnels dans les années 1980, les matrices emploi-expositions (MEE) sont des outils permettant d'estimer les expositions aux nuisances professionnelles à partir de la connaissance des emplois. Concernant les pesticides, une dizaine de MEE ont été proposées (3 en France : dans l'Hérault, PESTIMAT et MATPHYTO), toutes en agriculture. En revanche on ne dispose pas actuellement en France de MEE permettant de définir les expositions professionnelles aux pesticides (non seulement agricoles mais aussi dans les zones non agricoles, traitement du bois, désinsectisation,...) au sein de la population générale. Ceci serait pourtant particulièrement utile pour établir les expositions aux pesticides dans les études épidémiologiques développées en population générale telles que les études cas-témoins portant sur des pathologies chroniques (cancer, maladies neuro-dégénératives). A titre d'illustration, la matrice finlandaise FINJEM a estimé par emploi des expositions aux pesticides (insecticides, fongicides, herbicides, dérivés arsenicaux) et a été de nombreuses fois utilisée dans des études portant sur les cancers. Mais ses indicateurs sont limités (probabilité d'exposition en oui/non) et les expositions indirectes ne sont pas considérées.

### Argumentation du choix des questions

- Identifier des populations à risque élevé d'exposition: établir chaque fois que possible les probabilités, fréquence et intensité d'exposition aux pesticides (directes et indirectes) des individus et repérer les populations les plus concernées.
- Evaluer l'exposition aux pesticides des utilisateurs : évaluer l'exposition cumulée des personnes aux substances utilisées pour le traitement des cultures, mais aussi dans les secteurs espaces verts, bois et hygiène publique, à la fois pour des expositions directes et indirectes.
- Etablir des liens entre exposition et impact des pesticides sur la santé humaine. Le projet sera applicable dans toute étude épidémiologique sur les effets des pesticides sur la santé en France, dès lors que celle-ci aura relevé des calendriers professionnels.

## Description des méthodes mises en œuvre

---

L'étude CERENAT (2004-2010) a inclus 596 cas (16 ans et plus, en Gironde, Calvados, Manche, Hérault, atteints de tumeur cérébrale bénigne ou maligne) et 1192 témoins en population générale (2/cas appariés sur âge, sexe, département). Concernant les activités professionnelles, l'étude dispose des données suivantes :

1) un calendrier professionnel détaillé (dates de début et fin de tous les emplois de plus d'un an, secteur d'activité,...) codé avec les nomenclatures nationales (PCS, NAF) et internationales (CITP et CITI) ;

2) 4 questionnaires spécifiques posés en face à face sur les expositions aux pesticides pour chaque emploi, documentant : travail sur exploitation agricole, réalisation de traitements de cultures, contact de cultures traitées (cueillette, vendanges, petites façons,...), contact d'animaux d'élevage, traitements sur élevage, manipulation de pesticides pour une autre raison que le traitement des cultures

3) l'expertise de tous les emplois par 3 chercheurs (PL, IB, PFP) classant, en aveugle des expositions déclarées, les emplois en :

- a. absence d'exposition
- b. exposition par la réalisation de traitements (cultures et autres)
- c. exposition par contact avec (végétaux/produits traités)
- d. exposition par le travail dans un environnement où des pesticides sont présents

Pour les catégories c et d l'exposition a été classée en possible/probable/certaine et faible/modérée/forte.

A chaque couple emploi/secteur d'activité seront attribuées une probabilité et une intensité d'exposition aux pesticides sur la base des expositions rapportées par les individus et celles attribuées par l'expertise. La fréquence d'exposition sera estimée pour les emplois où des tâches de traitement auront été réalisées et pour les contacts avec des cultures traitées. En dehors des emplois agricoles, de nombreuses autres professions ont été classées par l'expertise dans les groupes b, c et d, en particulier pour des expositions indirectes. La représentativité de l'échantillon sera évaluée en regard d'autres études professionnelles réalisées en France, et la nécessité/possibilité de l'enrichir à partir d'autres études sera envisagée. Les avis d'experts spécialisés dans certains secteurs seront inclus chaque fois que possible. Les estimations obtenues seront comparées avec les données internationales de matrices pesticides en population générale (FINJEM, autres). La faisabilité d'une matrice finalisée et diffusable sera discutée.

## 4. Membres participants au projet

---

### **Equipe 1 : LSTE ISPED- Université Bordeaux Segalen**

Responsable de l'équipe : Mme Isabelle Baldi

### **Equipe 2 : Centre François Baclesse - UMR1086 Cancers et Préventions - IFR 146 ICORE - Caen**

Responsable de l'équipe : M. Pierre Lebaillly

---

# Résumé POPEYE

---

**Responsable scientifique** : Mme Cecile Chevrier

**Organisme** : Inserm U1085-IRSET – Université Rennes

## 1. Titre

**Projet complet**

**36 mois**

Exposition aux pesticides dans la cohorte mères-enfants Elfe et Issues de grossesse

## 2. Questions à la recherche

PEST 1 - Identifier des populations vulnérables et/ou à risque élevé d'exposition. Déterminer, pour chacune de ces populations, les déterminants du niveau d'exposition (alimentation, air, eau et poussières en milieux intérieurs et extérieurs, particulièrement lors de l'utilisation de produits à effets sensibilisants)

PEST 2 - Développer des marqueurs d'exposition ayant une mise en oeuvre et un suivi simples et permettant la prise en compte des multi-expositions et des fenêtres d'exposition critiques

PEST 5 - Lien entre l'exposition et l'impact des pesticides sur la santé humaine et recherche sur les techniques et les pratiques (efficacité des mesures de gestion) permettant de réduire cet impact

## 3. Résumé

### Objectif détaillé

L'objectif principal du projet est de décrire l'exposition aux pesticides des couples mères-enfants de la cohorte nationale ELFE et d'évaluer l'impact possible d'une exposition pendant la grossesse sur son issue. Pour cela, les expositions liées aux usages professionnels et domestiques, l'exposition alimentaire, et l'exposition environnementale due à la proximité des lieux de vie aux activités agricoles polluantes seront évaluées pendant la grossesse. Les outils utilisés seront les questionnaires ELFE élaborés en partie pour répondre à ces objectifs, un système d'information géographique avec la collecte de données de spatialisation, et des biomarqueurs d'exposition à de nombreux pesticides mesurés dans les urines de la mère collectés à la maternité. Les principaux déterminants socio-démographiques et les sources d'exposition contributives aux niveaux d'imprégnation des femmes enceintes seront ainsi recherchés. La multiplicité des sources d'exposition aux pesticides sera prise en compte afin d'étudier l'association entre l'exposition pendant la grossesse et les issues de grossesse (i.e. poids de naissance, périmètre crânien). Enfin, ce projet inclura des travaux de développement sur un nombre limité de couples mères-enfants : analyse segmentaire de pesticides dans les cheveux (mère, enfant) pour l'identification potentielle de fenêtres d'exposition différente, validation d'un système de mesures environnementales de pesticides dans les poussières au domicile en tant que marqueur d'exposition domestique chez l'enfant de 3 ans.

### Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

Ce projet évaluera l'exposition aux pesticides de populations dites vulnérables, à savoir les femmes enceintes et les enfants, en prenant en compte les multiples sources possibles d'exposition aux pesticides et un large spectre de molécules de pesticides. Ce projet s'appuie sur la cohorte ELFE, d'envergure nationale et pourra permettre d'identifier des populations susceptibles d'être particulièrement exposées. Ce projet mutualise les connaissances et expertises de plusieurs équipes de différents instituts et impliquées dans la problématique des pesticides.

### Argumentation du choix des questions

Ce projet répond à la question de l'exposition aux pesticides de populations sensibles (femmes enceintes et enfants), en mesurant différentes sources possibles d'exposition (professionnelle, alimentaire, environnementale de proximité, domestique) et en développant des marqueurs d'exposition (dosages chimiques dans des matrices biologiques et analyses des poussières au domicile) avec prise en compte de multiples substances. Il permettra également d'étudier les liens entre l'exposition aux pesticides de la femme enceinte et l'impact potentiel sur la santé de l'enfant.

## Description des méthodes mises en œuvre

---

### 1 / Exposition aux pesticides pendant la grossesse

L'exposition professionnelle sera estimée par une approche par jugement d'experts sur la base des professions déclarées des mères et des pères.

L'exposition alimentaire aux pesticides (questionnaire fréquentiel semi-quantitatif incluant la consommation de produits issus de l'agriculture biologique), ainsi que l'exposition domestique (questionnaire sur les traitements des plantes intérieures et extérieures, lutte contre les insectes et autres nuisibles du logement et des animaux domestiques) sera estimée par jugement d'experts.

Un indicateur géographique sera construit afin d'estimer la probabilité d'exposition aux pesticides liée à la présence d'activités agricoles polluantes à proximité des lieux de vie (résidence, travail) des mères pendant la grossesse, à l'aide d'un système d'information géographique et de données spatialisées à collecter telles que le Registre Parcellaire Graphique.

Les pesticides recherchés dans les urines maternelles recueillies en maternité et prévus dans le cadre du volet périnatal de la stratégie nationale de biosurveillance seront des métabolites de pyréthrinoides, organophosphorés, carbamates et organochlorés (insecticides) et le glyphosate (herbicide). La recherche des déterminants de ces niveaux d'imprégnation sera réalisée à partir d'un modèle de régression en prenant en compte des facteurs de variation socio-démographiques et les indicateurs appropriés d'exposition construits dans ce projet.

### 2 / Association entre exposition aux pesticides pendant la grossesse et issues de grossesse

Ce projet s'intéresse en particulier aux expositions à des pesticides ayant des propriétés de perturbation endocrinienne et/ou neurotoxiques. Les issues de grossesse étudiées seront ainsi le poids et le périmètre crânien mesurés à la naissance. A partir de modèles statistiques pouvant prendre en compte à la fois les sources multiples d'exposition et les facteurs de confusion potentiels (modèle de type bayésien, Petit et al. 2012), ces associations permettront d'identifier les contributions relatives de chacun des indicateurs d'exposition construits dans ce projet à l'effet possible observé sur l'issue de grossesse.

### 3/ Développements originaux de mesures d'exposition aux pesticides

Dans les cheveux des mères et de l'enfant recueillis à 3 ans, des dosages chimiques d'insecticides seront envisagés par une analyse segmentaire afin d'identifier potentiellement un historique des expositions prénatales et pendant l'enfance (Schummer et al. 2012).

Pour une trentaine de familles de la cohorte ELFE, des analyses chimiques seront conduites à la fois dans les urines d'enfants de 3 ans et par des systèmes de prélèvements environnementaux (pièges à poussières spécifiques et sacs d'aspirateur) afin d'élaborer un indicateur de contamination de l'environnement domestique des enfants à l'intérieur du logement. Quelle que soit la faisabilité des systèmes de prélèvements, les analyses dans les urines des enfants seront maintenues et pourront être réalisées sur un nombre d'échantillons plus important.

## 4. Membres participants au projet

---

### **Equipe 1 : Inserm U1085-IRSET – Université Rennes**

Responsable de l'équipe : Mme Cecile Chevrier

### **Equipe 2 : ISPED - EA3672 Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement – Université Bordeaux Segalen**

Responsable de l'équipe : Mme Ghislaine Bouvier

### **Equipe 3 : CRP - Laboratory of Analytical Human Biomonitoring - Université du Luxembourg**

Responsable de l'équipe : M. Brice Appenzeller

### **Equipe 4 : Ineris - Unité « Impact Sanitaire et Expositions » - Verneuil en Halatte**

Responsable de l'équipe : Mme Muriel Ismert

### **Equipe 5 : Laboratoire PERITOX UPJV - UFR Médecine - Amiens**

Responsable de l'équipe : Mme Karen Chardon

### **Equipe 6 :InVS - DSE, UBS - Saint Maurice**

Responsable de l'équipe : Mme Laurence Guldner

---

# Résumé RECORD-GPSBruit

---

**Responsable scientifique** : M. Basile Chaix

**Organisme** : Inserm UMR-S 707 "Epidémiologie, Systèmes d'information, Modélisation" - Université Paris VI

## 1. Titre

## Etude de faisabilité

12 mois

Etude pilote RECORD-GPSBruit : Exposition individuelle au bruit & impact sur la pression artérielle chez les hypertendus en Ile-de-France

## 2. Questions à la recherche

---

NSON 1 - Évaluation des effets extra-auditifs du bruit pour la population et chez les travailleurs, des transports terrestres (dont le transport ferroviaire) et aérien, des équipements de proximité (stands de tir, terrains de sport), des lieux de travail (notamment secteur tertiaire) et des installations classées pour la protection de l'environnement (notamment éoliennes).

NSON 2 - Compréhension des mécanismes mis en jeu dans la gêne associée aux nuisances sonores et impacts (notamment en situation de multi-exposition) de ces nuisances tant sur le sommeil, et l'apprentissage scolaire que sur le système visuel, sur le système gastro-intestinal ou sur le système cardio-vasculaire pour la population et chez les travailleurs. Enfin on étudiera le bruit en tant qu'agent facteur de stress ayant des impacts sur la santé de l'individu.

NSON 3 - Évaluation des bénéfices sur la santé des mesures de lutte contre le bruit, améliorations technologiques des véhicules routiers et ferroviaires, isolement des bâtiments contre les bruits issus de l'environnement extérieur.

## 3. Résumé

---

### Objectif détaillé

---

Objectif méthodologique :

- Evaluer la méthodologie RECORD-GPSBruit qui associe la mesure en continu du bruit et de paramètres biologiques par des capteurs personnels à une analyse à différents niveaux (individuel, infra-individuel) permettant de tester plusieurs décalages de temps de réponse entre bruit et pression artérielle.

Objectifs empiriques :

- Comparer les variations du bruit mesuré en continu et localisé par GPS avec les variations du bruit sur les cartes stratégiques de bruit en Ile-de-France.
- Etudier les différences d'exposition individuelle au bruit en fonction de la nature des activités quotidiennes et des caractéristiques des environnements de vie traversés (résidence, travail, autres lieux).
- Examiner la relation entre l'exposition au bruit et les variations de la pression artérielle mesurés en continu, ajustée sur différents facteurs de confusion individuels et contextuels, variant ou non au cours du temps.

### Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

---

L'hypertension artérielle constitue l'un des problèmes majeurs de santé publique dans les pays développés et émergents avec une prévalence d'environ 20 % dans la population. Le niveau élevé de la pression artérielle et la variation plus importante de la pression, en réaction à différents facteurs (obésité, alcool) chez les hypertendus, pérennisent les mécanismes d'inflammation générant la chronicité de l'hypertension et accroissent le risque de déclenchement d'événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires. En dépit du contrôle de la pression artérielle à l'aide d'hypertenseurs, les variations importantes ne sont pas évitées, montrant l'importance d'étudier la relation stimuli-réponse chez les hypertendus. Parmi les facteurs pouvant constituer un stimulus, le bruit est considéré par les parisiens comme le premier facteur de nuisance. Des associations ont été mises en évidence entre bruit des transports et risque d'hypertension. L'exposition au bruit variant fortement entre les territoires, il est utile

de s'intéresser à l'exposition au bruit et à ses conséquences sanitaires en fonction des environnements de vie. Afin de mieux comprendre et d'étudier la relation stimulus-réponse entre bruit et pression artérielle dans les environnements de vie habituels des hypertendus en Ile-de-France, la mesure en continu conjointe du bruit et de la pression artérielle, est pertinente. L'utilisation de nouvelles technologies de mesure récemment introduites dans des études pilotes, telles que la combinaison d'un capteur personnel de bruit et d'un holter tensionnel, mais aussi d'un GPS et d'un accéléromètre pour mesurer des facteurs de confusion, méritent d'être testées rigoureusement. Ce type d'étude apporte un nouvel éclairage dans la caractérisation de la relation bruit/hypertension en utilisant de nouvelles technologies d'investigation.

### Argumentation du choix des questions

---

L'utilisation d'un ensemble de capteurs permet de progresser dans les connaissances, notamment dans l'évaluation des effets extra-auditifs du bruit (transports terrestres, lieux de travail, etc.)(NSON1) et dans la compréhension des mécanismes mis en jeu entre nuisances sonores et impacts sur le système cardiovasculaire (NSON2), grâce à une comparaison des niveaux de bruit et de pression artérielle mesurés en continu dans les différents environnements de vie. Les biais habituels des études environnement/santé sont également évités (bruit moyenné, isolation sonore) et des facteurs de confusion mesurés en continu tels que l'activité physique ainsi que des médiateurs tels que le stress seront pris en compte. Enfin, les résultats préliminaires de cette étude pilote fourniront des éléments utiles à l'évaluation des bénéfices sur la santé des mesures de lutte contre le bruit (NSON3).

### Description des méthodes mises en œuvre

---

Basée sur la Cohorte RECORD (7290 résidents d'Ile-de-France âgés de 30 à 79 ans), l'Etude RECORD-GPS pilotée par Basile Chaix et en cours depuis janvier 2012, a permis de collecter les informations de déplacement (lieux d'activité et modes de transport) à l'aide de GPS, d'accéléromètres sur une durée de 7 jours pour 175 de ces participants. En parallèle, des informations médicales et socioéconomiques sont recueillies à l'aide d'une enquête de mobilité, d'un questionnaire et d'un bilan médical. C'est en s'appuyant sur cette Etude RECORD-GPS qui se poursuit en 2013-2014 que l'étude de faisabilité RECORD-GPSBruit pilotée par Basile Chaix et Julie Méline va être mise en œuvre.

- Collecte des données (Temps (T)+6 mois): au sein d'un Centre de Santé habilité, les participants hypertendus inclus seront équipés d'un capteur de bruit (test entre 01dB et EcoSense), d'un holter tensionnel (Schiller), d'un capteur de fréquence cardiaque (Zephyr), d'un capteur de conductivité électrique de la peau (stress) (SenseWear) pendant 24-48 heures ; et interrogés en fin de période (sensibilité au bruit, retour sur le port du matériel). Vingt-cinq participants seront inclus.
- Analyse des données & publications (T+11 mois): une analyse méthodologique sera menée pour évaluer l'utilisation des capteurs (acceptabilité, qualité des données) et la reproductibilité des protocoles sera assurée. Une analyse portera également sur la caractérisation de la relation stimulus-réponse à partir des 7200 évènements collectés (25 participants x 1 mesure d'hypertension toutes les 5 minutes x 24h), à l'aide d'analyse individuelle et infra-individuelle qui permettront d'étudier cette relation bruit/pression artérielle avec différents décalages de temps de réponse.
- Soumission auprès de l'ANSES : dépôt d'une proposition de projet complet (T+12 mois)

## 4. Membres participants au projet

---

**Equipe 1 : Inserm UMR-S 707 "Epidémiologie, Systèmes d'information, Modélisation" - Université Paris VI**

Responsable de l'équipe : M. Basile Chaix

**Equipe 2 : Centre de recherche du CHUM - Département de médecine sociale et préventive - Université de Montréal**

Responsable de l'équipe : M. Yan Kestens

---

# Résumé QAIHOSP

---

**Responsable scientifique :** M. Olivier Thomas

**Organisme :** EHESP - IRSET UMR 1085 Inserm - Rennes

## 1. Titre

**Projet complet**

**36 mois**

Qualité de l'Air Intérieur dans les établissements HOSPitaliers

## 2. Questions à la recherche

AIRR AIR 3 - Evaluation de l'exposition et des risques afférents aux substances dangereuses, aux agents pathogènes et aux particules (COV par exemple) présents dans l'air de lieux peu étudiés (commerces, bureaux, établissements de soins)

AIRR AIR 4 - Etudes ou outils visant à identifier l'effet d'aérocontaminants du milieu de travail en général notamment les aérocontaminants ou agents chimiques allergisants du milieu de travail

AIRR AIR 6 - Identification d'indicateurs pertinents pour l'évaluation des expositions chroniques et/ou cumulées à la pollution de l'air (intérieur / extérieur)

## 3. Résumé

### Objectif détaillé

S'appuyant sur les résultats du projet AÏCHA (étude de faisabilité ANSES EST 2010), l'objectif principal du projet QAIHOSP est de disposer de données qualitatives et quantitatives concernant la contamination de l'environnement intérieur par des substances chimiques et des agents microbiens de différents établissements hospitaliers en vue de l'évaluation de l'exposition du personnel et des patients, en considérant particulièrement les situations à risque (contaminants \* lieux sensibles \* activités). Les objectifs secondaires sont d'étudier la variabilité spatio-temporelle de la contamination, de confirmer à plus large échelle les résultats préliminaires obtenus dans le cadre d'AÏCHA, de les compléter avec de nouveaux paramètres peu étudiés (gaz anesthésiques et aérosols notamment), d'obtenir les premières données croisées sur la contamination physique, chimique et biologique permettant d'évaluer des associations potentielles, et enfin de proposer une méthodologie simple transposable pour d'autres établissements.

### Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

Les résultats du projet AÏCHA réalisé par la majorité des participants à cette proposition, experts reconnus dans ce domaine, ont donné lieu à une publication sous presse (PLOS One 2013) qui présente pour la première fois des données de contamination chimique de l'air intérieur d'un hôpital. Une campagne d'échantillonnage (6 zones d'activités, 120 molécules) a permis de montrer que les niveaux de contamination de l'air étaient dominés par les alcools (éthanol, isopropanol), l'éther et l'acétone, avec une grande variabilité entre les zones étudiées, la chambre, la salle de soins infirmiers et la salle de réveil étant les lieux où le plus grand nombre de molécules a été identifié. Ces données originales se doivent d'être confrontées à d'autres obtenues sur différents établissements, dans différents locaux, pour d'autres paramètres chimiques et en y intégrant des données microbiologiques (bactéries et moisissures), sur d'autres matrices (aérosols, PM10 et 2,5) et pendant une période plus longue que les expérimentations initiales. Le projet QAIHOSP permettra ainsi de disposer d'une série de données unique au niveau mondial, suffisamment complète pour servir de base à une première évaluation de l'exposition du personnel et des patients aux différentes substances analysées, parmi lesquelles les produits désinfectants/stérilisants (oxyde d'éthylène, glutaraldéhyde, formaldéhyde, alcools,...), les gaz anesthésiques, les solvants (éter et acétone), produits pharmaceutiques, COVm, substances issues des matériaux et textiles (COV et COSV), ainsi qu'aux agents biologiques aéroportés dans un contexte d'infections nosocomiales et professionnelles.

## Argumentation du choix des questions

---

Le projet QAIHOSP s'inscrit complètement dans le thème « Air » et la question à la recherche Evaluation de l'exposition et des risques afférents aux substances dangereuses, aux agents pathogènes et aux particules présents dans l'air de lieux peu étudiés (dont établissements de soins). Il peut également relever en partie des questions Etudes ou outils visant à identifier l'effet d'aérocontaminants du milieu de travail et Identification d'indicateurs pertinents pour l'évaluation des expositions chroniques et/ou cumulées à la pollution de l'air (intérieur/extérieur). Le projet permettra d'obtenir des résultats importants en termes de niveaux et de variabilité de la contamination de locaux hospitaliers en vue de l'évaluation des risques pour les personnels et d'actions préventives.

## Description des méthodes mises en œuvre

---

Le projet, d'une durée de 3 ans, sera organisé en 7 tâches outre une tâche 0 - relative au management du projet. 1- Préparation des campagnes de prélèvements et d'analyses (6 mois). Différents sites seront choisis dans deux hôpitaux (CHU de Nancy et de Rennes), avec les partenaires hospitaliers dans des bâtiments d'âge et de système de ventilation différents, à partir de questionnaires d'enquête préalable et de rencontres. Les campagnes d'échantillonnage seront programmées en fonction des périodes d'activité et des substances potentiellement présentes. 2 - Réalisation des campagnes (6 mois). La liste des paramètres et molécules choisies dans AÏCHA sera étendue à des substances peu ou pas étudiées (phtalates, gaz anesthésiques, COV, aux aérosols ainsi qu'à des agents microbiens (bactéries et moisissures). 3 - Exploitation des résultats (6-10 mois). Les exploitations statistiques de base ainsi que la recherche d'associations et de tendances seront notamment programmées. 4 - Expérimentations complémentaire (4 mois). En fonction des résultats précédents, des analyses ou des mesures complémentaires pourront être réalisées afin de préciser certains points de la recherche, tels que l'influence de la ventilation par exemple. 5 - Evaluation de l'exposition (personnel hospitalier) (9 mois). L'évaluation portera sur un choix de substances définies à partir de leur toxicité, de leur valeur de concentration et du budget espace-temps correspondant aux personnels susceptibles d'être exposés. 6 - Elaboration de recommandations (3 mois). Des recommandations concernant l'amélioration des pratiques professionnelles (entretien par exemple) et techniques (dont la ventilation) seront proposées. 7 - Valorisation et restitution (6 mois). La diffusion académique des résultats ainsi que leur présentation incluant les recommandations auprès des services hospitaliers (comités développement durables notamment) seront programmées tout au long du projet.

## 4. Membres participants au projet

---

### **Equipe 1 : EHESP - IRSET UMR 1085 Inserm - Rennes**

Responsable de l'équipe : M. Olivier Thomas

### **Equipe 2 : Faculté de médecine - Département Environnement et Santé Publique - Université de Nancy - Vandoeuvre Lès Nancy**

Responsable de l'équipe : M. Philippe Hartemann

### **Equipe 3 : Faculté de médecine - UMR Inserm U1085 - IRSET - Laboratoire de Parasitologie-Mycologie - Rennes**

Responsable de l'équipe : M. Jean-Pierre Gangneux

### **Equipe 4 : Laboratoire de biologie environnementale - Vandoeuvre Lès Nancy**

Responsable de l'équipe : M. Alexandre Rivier

### **Equipe 5 : Faculté de médecine - UMR Inserm U1085 - IRSET - Laboratoire de Parasitologie-Mycologie - Rennes**

Responsable de l'équipe : M. Jean-Pierre Gangneux

---

# Résumé RF-BioCell

---

**Responsable scientifique** : M. Yann Percherancier

**Organisme** : IMS - CNRS UMR 5218 - Pessac

## 1. Titre

## Etude de faisabilité

12 mois

Etude en temps réel des effets cellulaires globaux des champs radiofréquences

## 2. Questions à la recherche

RFES 1.1 - réponses cellulaires et moléculaires

## 3. Résumé

### Objectif détaillé

Le projet RF-BioCell propose la mise au point d'un dispositif expérimental afin d'étudier au niveau cellulaire les effets biologiques des radiofréquences (RF) des communications sans fil. Nous nous appuyons sur de nouvelles technologies, qui permettent une mesure empirique et non-déterministe de la dynamique cellulaire globale, en temps réel au cours de l'exposition aux champs RF. Une telle approche n'a jamais été entreprise en bioélectromagnétisme et permettra de déterminer très rapidement si l'exposition aux champs RF de faible niveau affecte les cellules vivantes sans a priori sur le mécanisme sous-jacent.

Le projet a trois objectifs distincts :

- (i) le développement d'un système d'exposition qui permettra l'exposition aux champs RF des cellules durant l'enregistrement de leur comportement,
- (ii) le choix de la méthode la mieux adaptée en termes de lecture, sous exposition RF, sachant que deux modes sont possibles (impédance-métrie et optique),
- (iii) l'obtention de résultats préliminaires, en vue de la présentation d'un projet complet lors d'un prochain appel d'offre.

Nous disposons des sources et amplificateurs pour générer des signaux des communications sans fil (CW, GSM 1800, Wi-Fi, WiMAX, UMTS, etc.) qui seront délivrés aux échantillons à l'aide des systèmes d'exposition construits dans le cadre du projet.

### Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

La connaissance des effets biologiques potentiels des champs RF à bas niveau bute sur deux verrous scientifiques: (i) l'incertitude sur les paramètres biologiquement actifs de ces champs et (ii) le manque de connaissances concernant les mécanismes cellulaires et moléculaires qui pourraient être affectés ou mis en action par ces champs. Dans ces conditions, une approche empirique qui intègre l'ensemble des réponses cellulaires en temps réel au cours de l'exposition aux champs RF sera précieuse. Ceci permettra de plus le balayage des différents paramètres de l'exposition aux champs RF pour optimiser l'amplitude des effets et détecter des effets transitoires.

De telles approches existent déjà pour les cellules adhérentes, qui se fondent sur une mesure physique du phénotype des cellules, de leur morphologie et de leur propriété d'adhésion, soit par une mesure d'impédance, soit par une mesure optique. Nulle sonde d'origine chimique ou biochimique n'est utilisée dans ces approches. L'ensemble du comportement cellulaire est ainsi observé de manière dynamique au cours du temps avec une sensibilité extrême, permettant l'analyse non-invasive de l'ensemble des réponses cellulaires. Ce type d'approche est utilisé pour le criblage de composés pharmaceutiques biologiquement actifs, mais n'a encore jamais été utilisé en bioélectro-magnétisme.

## Argumentation du choix des questions

---

RF-BioCell répond à la question RFES 1.1 : « Radiofréquence - Études in vitro des effets des expositions aux champs électromagnétiques radiofréquences, avec recherche de mécanismes possibles : réponses cellulaires et moléculaires ». Le but de ce projet exploratoire est l'étude, sur des modèles cellulaires, des effets des champs RF des communications sans fils à l'aide d'approches novatrices et non-déterministes permettant des mesures en temps réel sur cellules vivantes. Ces techniques permettront de détecter même des comportements transitoires éventuels au cours de l'exposition aux champs.

L'identification de mécanismes cellulaires et moléculaires des effets des champs RF ouvrira la porte à l'étude des paramètres d'exposition critiques déclenchant des effets et à l'exploration des origines moléculaires de ces effets et de leurs conséquences pour le fonctionnement cellulaire.

## Description des méthodes mises en œuvre

---

L'analyse dynamique de la redistribution de la masse cellulaire est une technologie d'analyse de pointe qui permet d'intégrer en temps réel l'ensemble du comportement cellulaire. Il existe différents modes de lecture disponibles :

- l'appareil xCelligence distribué par la société Ozyme s'appuie sur une mesure d'impédance entre électrodes d'or formant un tapis interdigité sur lequel viennent sédimenter les cellules à tester.
- l'appareil EPIC distribué par Corning s'appuie sur une mesure optique à l'aide d'un réseau de guide d'onde optique sur lequel pousse les cellules à tester.

En fonction de leur comportement, les cellules vont modifier en temps réel la mesure physique réalisée, laquelle représentera une signature du comportement cellulaire global.

Dans les deux cas, le signal d'intérêt biologique est recueilli à partir d'un support similaire. Une partie du projet consiste donc à concevoir et à caractériser un système d'exposition aux champs RF qui soit adapté au mode de lecture de ces appareils. Plusieurs solutions sont envisageables, la plus intéressante consistant à exposer les cellules à l'aide d'un coaxial ouvert qui plongerait dans le milieu de culture pour réaliser une exposition en champ proche.

RF-BioCell sera réalisé sur 12 mois. Durant les 6 premiers mois, les systèmes d'exposition des cellules aux champs RF seront réalisés et caractérisés. Durant les 2 mois suivants, les deux appareils identifiés ci-dessus nous seront prêtés pour réaliser des tests visant à détecter d'éventuels problèmes de compatibilité électromagnétique et d'ajuster le système d'exposition en conséquence pour minimiser les éventuelles interférences. Durant les 4 derniers mois, l'appareil le plus performant sera loué et différentes lignées cellulaires humaines ainsi que certaines cellules primaires murines seront exposées à différents types de signaux RF sur des durées allant jusqu'à 92 h. Le comportement cellulaire sera évalué dans des conditions basales et en présence d'activateurs chimiques.

## 4. Membres participants au projet

---

### **Equipe 1 : IMS - CNRS UMR 5218 - Pessac**

Responsable de l'équipe : M. Yann Percherancier

### **Equipe 2 : XLIM CNRS-Université de Limoges**

Responsable de l'équipe : M. Philippe Leveque

---

# Résumé RISQUE

---

**Responsable scientifique** : Mme Dorothée Marchand

**Organisme** : CSTB - PST Descartes - Marne la Vallée

## 1. Titre

Projet complet

27 mois

---

Représentation du risque et coproduction de savoirs experts et profanes dans la résolution des controverses liées aux radiofréquences en France et au Québec.

## 2. Questions à la recherche

---

RFES 6.1 - propositions de nouvelles hypothèses, méthodes de recueil et d'analyses de données (notamment données empiriques)

RFES 6.2 - comportements face aux risques liés aux radiofréquences en fonction de caractéristiques individuelles, sociales (populations cibles à définir) et contextuelles, ainsi qu'en fonction de la représentation et de l'appropriation des nouvelles technologies par la population

## 3. Résumé

---

### Objectif détaillé

---

La recherche proposée a pour double finalité de progresser sur des questions de recherche fondamentale et de fournir des éléments permettant de faciliter l'élaboration des politiques publiques dans des situations de controverse environnementale liées aux radiofréquences. La recherche s'articule autour de deux volets : le premier relève de l'évaluation du risque auprès de différents acteurs et le second du co-apprentissage dans la gestion du risque entre ces acteurs.

#### Évaluation du risque

L'objectif premier est d'explorer au cœur de la psychologie environnementale et de l'anthropologie environnementale les facteurs susceptibles d'expliquer des controverses en France et au Québec. Les réactions sociétales liées aux champs électromagnétiques soulèvent des controverses différentes en de part et d'autre de l'Atlantique. La polémique concerne plus particulièrement au Québec les compteurs de nouvelle génération, dit intelligents, tandis qu'en France c'est plutôt l'implantation d'antennes de téléphonie mobile. Nous nous focaliserons sur les antennes relais et les compteurs intelligents comme objets de rejets individuel, social et communautaire. Ils sont sources d'inquiétudes du fait des incertitudes scientifiques liées à leurs rayonnements, facteurs d'inquiétudes sanitaires et d'électrosensibilité en situation d'exposition aux champs électriques, magnétiques ou électromagnétiques.

Il s'agira d'étudier de façon empirique le rôle de facteurs individuels et sociaux dans l'explication de controverses (représentation de l'environnement, du risque, des catégories d'acteurs) et de les différencier selon les sites à l'étude, tel que notamment mis au jour dans les travaux exploratoires comparatifs réalisés antérieurement pour l'AFSSET (Brisson et Gagnon, 2010).

#### Gestion du risque

Le second objectif de notre étude est de travailler sur la coproduction des savoirs experts et profanes et les co-apprentissages quant aux attitudes d'adaptation face aux risques perçus et mesurés. Cette étape est soumise à l'exploration préalable des représentations, projets (etc.) des acteurs permise par les données recueillies dans la première étape.

Il s'agira d'une part de mettre à plat les discours des différents acteurs : en charge de la gestion du risque, experts et groupes sociaux, qu'il conviendra d'identifier et de caractériser (communautés, associations, comités de quartier, etc.). L'analyse des discours permettra de montrer les points de tension et les enjeux susceptibles d'amener des terrains d'entente entre les parties prenantes. D'autre part, il s'agira de mettre en

évidence des méthodes susceptibles de favoriser la transmission bilatérale et le rapprochement de différentes formes de savoirs, et d'évaluer leur pertinence ou leur faisabilité dans les contextes de la recherche. À cet effet, une enquête et une analyse de contenu seront menées.

### Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

La force du projet repose sur l'articulation de l'évaluation du risque auprès de différentes catégories d'acteurs et de propositions méthodologiques pour sa gestion auprès des mêmes acteurs en coprésence.

### Argumentation du choix des questions

Comment les dimensions psychosociologiques et sociales participent à l'explication des controverses liées aux radiofréquences ?

Comment, dans une situation de conflit, les représentations des acteurs sont-elles à prendre en considération pour aider à la résolution d'une controverse ?

Quels sont les leviers d'action à identifier pour dépasser les conflits vers le co-apprentissage ?

### Description des méthodes mises en œuvre

Phase 1 : Enquête qualitative auprès des différentes catégories d'acteurs (professionnels, experts, représentants de la population, plaignant/non-plaignant, gestionnaire) - 15 mois

Phase 2 : Analyse de contenu de discours des parties prenantes et enquête sur les méthodes susceptibles de rapprocher les formes de savoir – 12 mois.

## 4. Membres participants au projet

### **Equipe 1 : CSTB - PST Descartes - Marne la Vallée**

Responsable de l'équipe : Mme Dorothee Marchand

### **Equipe 2 : Institut national de santé publique du Québec Santé environnementale – Québec, Canada**

Responsable de l'équipe : Mme Geneviève Brisson

---

# Résumé *SENSI-RF*

---

**Responsable scientifique** : M. Selmaoui Brahim

**Organisme** : Ineris - Verneuil-en-Halatte

## 1. Titre

## Projet complet

36 mois

Intolérance Environnementale Idiopathique avec attribution aux champs électromagnétiques (IEI-CEM) : Etude des systèmes endocrinien, nerveux sympathique et immunitaire

## 2. Questions à la recherche

---

RFES 1.3 - Facteurs de vulnérabilité : études comparatives utilisant des populations témoins et des populations présentant des syndromes médicalement inexplicés, recherche de marqueurs spécifiques de l'intolérance environnementale idiopathique aux champs électromagnétiques. Recherche d'outils de diagnostic.

## 3. Résumé

---

### Objectif détaillé

---

La sensibilité aux champs électromagnétiques a reçu le nom général de l'«hypersensibilité électromagnétique» ou EHS. Un certain nombre d'individus signalent divers problèmes de santé qu'ils attribuent à l'exposition aux champs électromagnétiques (CEM). En effet, les personnes ayant des symptômes liés aux CEM signalent souvent des symptômes du système nerveux tels que les maux de tête, fatigue, stress, troubles du sommeil, des symptômes cutanés comme des picotements, des sensations de brûlure et des démangeaisons, des douleurs et des maux musculaires et de nombreux autres problèmes de santé. Selon les documents de l'OMS publiés en 2006, le terme «intolérance environnementale idiopathique (IEI) avec l'attribution aux CEM (IEI-CEM)» a été proposé pour remplacer EHS.

Le but principal de ce projet est de vérifier :

1. dans des conditions contrôlées sans exposition intentionnelle (sujets informés), s'il n'y a pas un dysfonctionnement dans l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS), dans le système nerveux sympathique (SNS) et/ou dans le système immunitaire (SI) des sujets IEI-CEM (en comparaison avec les sujets contrôles non IEI).

2. dans des conditions d'exposition (réelle ou fictive et en double aveugle), si l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, le système nerveux sympathique et le système immunitaire ne sont pas activés.

Pour cela des marqueurs dans la salive seront analysés à savoir : le cortisol et l'ACTH pour l'axe HHS, l'alpha amylase pour le SNS et la neoptine et les IgA pour le SI.

En parallèle, nous allons profiter de cette étude pour :

- améliorer la description et la caractérisation des sujets IEI-CEM par un examen clinique à l'aide de questionnaires spécifiques.

- réaliser des examens physiologiques afin de déterminer l'équilibre général du système nerveux autonome (variabilité du rythme cardiaque et la réponse électrodermale)

### Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

---

Quelle que soit la cause, ces symptômes sont réels et constituent parfois un handicap pour les personnes touchées. A notre connaissance, c'est la première fois qu'une étude implique la mise en jeu de facteurs de diagnostic objectifs : endocriniens, immunitaires et biochimiques pour étudier la problématique des IEI-CEM. De plus, l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS), le système nerveux sympathique (SNS) et le système immunitaire renseignent sur l'état de stress de l'individu. Ainsi ce protocole précisera si le système de stress est affecté et s'il est impliqué dans l'apparition des symptômes chez les IEI-CEM.

Enfin, l'utilisation de la salive comme outil de diagnostic, est importante dans cette étude car la méthode de collecte est non invasive et pourrait considérablement réduire l'anxiété et l'inconfort. De plus, la salive est

fonctionnellement équivalente au sérum en reflétant l'état physiologique de l'organisme, y compris émotionnel, hormonal, et les variations nutritionnelles et métaboliques.

### Argumentation du choix des questions

Notre projet s'inscrit dans la thématique de l'axe Radiofréquence, il vise à utiliser une approche novatrice de l'hypersensibilité électromagnétique. Cette étude implique la mise en jeu de facteurs de diagnostic objectifs : endocriniens, immunitaires et biochimiques pour étudier la problématique des IEI-CEM. De plus, l'utilisation de la salive comme outil de diagnostic, est importante dans cette étude car la méthode de collecte est non invasive et réduit considérablement l'anxiété et l'inconfort.

### Description des méthodes mises en œuvre

Les sujets seront identifiés à partir des contacts antérieurs de l'équipe de recherche décrivant une sensibilité attribuée aux champs EM, et par les sujets pris en charge dans le cadre d'une consultation de pathologie environnementale.

Deux phases : une sans exposition intentionnelle, une autre facultative, avec test de réaction physiologique

Phase 1 : (1an 6mois)

Deux sessions d'études seront organisées : une première session d'habituation à l'occasion de la visite d'inclusion sans exposition ni prélèvement ;

Une session avec plusieurs prélèvements salivaires pour déterminer les profils des paramètres à étudier sur une journée ;

Phase 2 : (1an 6 mois)

Deux autres sessions correspondront à une exposition aux champs électromagnétiques factice ou réelle dans un ordre randomisé afin de déterminer les effets de l'exposition sur l'état de fonctionnement de l'axe HHS, SNS et SI.

Les sujets seront exposés en corps entier pendant 30 minutes, une fois à 900 MHz (GSM downlink) et une fois à 2100 MHz 3G (UMTS downlink) en position semi-allongée dans une chambre anéchoïque.

L'intensité de l'exposition sera choisie proche d'un niveau environnemental « normal » : typiquement 1 V/m, en champ lointain.

## 4. Membres participants au projet

**Equipe 1 : Ineris - Verneuil-en-Halatte**

Responsable de l'équipe : M. Selmaoui Brahim

---

# Résumé SPEPI

---

**Responsable scientifique** : M. Jacques Auger

**Organisme** : APHP - Service d'Histologie-Embryologie, Biologie de la Reproduction/CECOS - Paris

## 1. Titre

**Projet complet**

**36 mois**

Effets multigénérationnels des perturbateurs endocriniens (PE) à doses faibles (environnementales) et en mélanges et intégrité épigénétique des spermatozoïdes

## 2. Questions à la recherche

---

ACHIM 3.1 - Etude des effets des perturbateurs endocriniens (notamment les nonylphénols)

ACHIM 3.2 - Développer les biomarqueurs d'effets spécifiques des perturbateurs endocriniens

ACHIM 6 - Modèles in vitro et in vivo chez l'animal et développement d'indicateurs globaux « d'effets cocktail » pour l'évaluation de la toxicité des mélanges de micropolluants en vue de l'évaluation d'une exposition chronique

## 3. Résumé

---

### Objectif détaillé

---

Les perturbateurs endocriniens (PE) exercent des effets délétères sur de nombreux organes, cependant le plus souvent pour des doses d'exposition élevées (non environnementales). Ces effets peuvent être transmis aux générations suivantes, ce qui suggère un mécanisme de dérégulation épigénétique. Nous avons montré dans un programme précédent (PNRPE 2008, CIME) qu'une exposition par voie orale pré et postnatale à des PE à doses faibles et en mélanges (conditions s'approchant des conditions d'exposition humaines): au bisphénol A (B, substance oestrogénique ubiquitaire intervenant dans la fabrication de plastiques alimentaires et de films de protection de contenants alimentaires pouvant migrer en petites quantités dans les aliments et les boissons, 5µg/kg/j), à la vinclozoline (V, antifongique, contaminant alimentaire antiandrogénique, 10 µg/kg/j) et/ou la genistéine (G, phyto-estrogène majeur des régimes alimentaires comprenant le soja, 1mg/kg/j) induisait des effets délétères variés dans plusieurs organes et tissus dans la génération exposée (F1) mais également dans la génération suivante (F2) non exposée issue de pères exposés (plusieurs publications en cours). Au cours de ce programme, des organes et des fragments de tissus variés ont été prélevés congelés et étudiés selon différentes approches. De plus, des spermatozoïdes ont été récupérés chez le jeune adulte, en F1 et en F2 et, conservés à -80°C en vue d'études ultérieures.

Dans le présent programme SPEPI, nous nous proposons - du fait des anomalies observées en seconde génération - d'étudier de manière prospective, non biaisée et intégrative, l'impact de l'exposition aux PE à faibles doses et en mélanges sur le capital épigénétique des spermatozoïdes, sur l'information transmise à la descendance et sur les phénotypes à long terme. SPEPI s'intéresse en particulier aux effets paternels de transmission (étude des modifications épigénétiques et de leurs modulateurs recouvrant la méthylation de l'ADN, les modifications post-traductionnelles des histones et les petits ARN régulateurs).

### Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

---

Il n'existe que de rares données sur les anomalies induites par des expositions à faibles doses de PE en mélange et bien que des anomalies sporadiques de méthylation de l'ADN aient été rapportées après exposition à des PE, il n'existe pas à ce jour d'analyse compréhensive et extensive des mécanismes moléculaires responsables de leurs effets multigénérationnels.

### Argumentation du choix des questions

---

ACHIM 3.1 - Etude des effets des perturbateurs endocriniens (notamment les nonylphénols)

ACHIM 3.2 - Développer les biomarqueurs d'effets spécifiques des perturbateurs endocriniens

ACHIM 6 - Modèles in vitro et in vivo chez l'animal et développement d'indicateurs globaux « d'effets cocktail » pour l'évaluation de la toxicité des mélanges de micropolluants en vue de l'évaluation d'une exposition chronique.

Le projet SPEPI se situe dans la continuité logique du programme CIME. Il se propose d'étudier les effets des expositions chroniques à des PE à faibles doses et en mélanges sur l'intégrité épigénétique des spermatozoïdes dans un modèle rat considéré comme globalement pertinent pour l'homme par les organismes internationaux évaluant les risques des PE.

### Description des méthodes mises en œuvre

---

Les effets des PE sur la méthylation de l'ADN spermatique et la production de petits ARN régulateurs seront étudiés dans la F1 et dans la F2, pour 6 groupes d'exposition (1-B, 2-V+G, 3-V+B, 4-B+G, 5-V+G+B, et 6-contrôle, n= 20/groupe).

Mois 1-6 : La méthylation de l'ADN spermatique sera analysée par des approches rapides et de moyenne résolution, pour une quantification génomique globale (LUMA) et aussi ciblée (bisulfite suivi de pyroséquençage) sur des gènes ou séquences pertinentes (gènes soumis à empreinte et de la lignée germinale, éléments transposables; n= 3/groupe, soit n= 36 au total). Cette première approche permettra de déceler, ou non, quelles combinaisons de PE sont responsables d'anomalies quantifiables de méthylation et d'estimer le degré de variabilité individuelle.

Mois 7-18 : Le déploiement de techniques d'analyse haut débit sera ensuite appliqué par Reduced Representation Bisulfite Sequencing (RRBS) sur indication de profils anormaux. Cette technique donne une représentation partielle mais informative du génome, et permet surtout une couverture très complète par séquençage à moindre coût et des résultats statistiquement solides.

Mois 19-25 : Les anomalies de méthylation identifiées dans les spermatozoïdes en F1 et F2 seront recherchées par séquençage après traitement bisulfite sur les tissus somatiques de F2.

Mois 20-36 : Les populations de petits ARNs régulateurs dans les spermatozoïdes en F1 et F2 seront analysées par Small RNA-Seq. Au fur et à mesure de l'acquisition des données épigénétiques, les données phénotypiques acquises lors du précédent programme (CIME) seront mises en perspective dans le but d'une caractérisation intégrative des effets faible dose et mélange de PE dans la génération exposée et dans la descendance.

## 4. Membres participants au projet

---

**Equipe 1 : APHP - Service d'Histologie-Embryologie, Biologie de la Reproduction/CECOS - Paris**

Responsable de l'équipe : M. Jacques Auger

**Equipe 2 : Institut Curie - UMR3215/Inserm U934 - Paris**

Responsable de l'équipe : Mme Déborah Bouchis

---

# Résumé TETROLS

---

**Responsable scientifique** : Mme Nathalie Grova

**Organisme** : CRP-Santé - Laboratory of Analytical Human Biomonitoring (LAHB) - Université du Luxembourg

## 1. Titre

## Etude de faisabilité

24 mois

Recherche de TETROLS d'Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques dans le cheveu comme biomarqueurs d'exposition et signature du niveau d'adduits à l'ADN

## 2. Questions à la recherche

AIRR AIR 6 - Identification d'indicateurs pertinents pour l'évaluation des expositions chroniques et/ou cumulées à la pollution de l'air (intérieur / extérieur)

CANC 7 - Risque de cancers liés à des expositions environnementales ou professionnelles subies tout au long de la vie

CANC 8 - Recherche sur des biomarqueurs d'exposition à des mélanges de polluants ou à des familles de polluants cancérigènes (avérés ou suspectés)

## 3. Résumé

### Objectif détaillé

L'objectif de l'étude TETROLS est d'identifier de nouveaux tétrols d'Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP) capables de former des adduits à l'ADN et de développer une méthode analytique permettant leur quantification dans les cheveux. Ces nouveaux biomarqueurs d'exposition seront évalués à l'aide d'un modèle animal (exposition contrôlée de rats à différents niveaux d'un mélange de HAP) par comparaison des concentrations en tétrols dans les poils des animaux avec les niveaux d'adduits à l'ADN retrouvés. Enfin, l'applicabilité de l'approche proposée chez l'Homme sera évaluée par l'analyse de tétrols de HAP dans des cheveux collectés chez un nombre limité de volontaires.

### Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

Nos travaux préliminaires sur l'analyse de tétrols de benzo[a]pyrène dans des poils de rats sous exposition contrôlée au B[a]P ont révélé des niveaux de concentration en tétrols de B[a]P similaires voire supérieurs à ceux des formes monohydroxylées généralement recherchées dans les urines. Ces résultats confrontés à une étude récente montrant la présence de tétrols de phénanthrène dans des urines de travailleurs exposés, nous amènent à envisager les TETROLS de HAP dans les cheveux comme nouveaux biomarqueurs d'exposition.

En plus de l'évaluation de la dose interne d'exposition, l'analyse de tétrols dans le cheveu pourrait être un indicateur de toxicité du composé parent lié au métabolisme propre de l'individu, en tant que signature de la voie métabolique privilégiée des époxy-diols (métabolites ultimes des HAP responsables de la formation d'adduits à l'ADN et suspectés des propriétés carcinogènes des HAP).

### Argumentation du choix des questions

Les polluants visés dans cette étude sont des contaminants reconnus du compartiment aérien, et l'exposition humaine (notamment professionnelle) est en grande partie liée à l'inhalation. Les propriétés carcinogènes des HAP sont avérées et a priori liées à la formation d'adduits à l'ADN. En élargissant la gamme des métabolites de HAP utilisés comme biomarqueurs d'exposition, cette étude apporte la possibilité d'une évaluation multi-exposition représentative des situations réelles d'exposition à des mélanges. Enfin, la matrice "cheveux", donnant accès à des fenêtres de détection pouvant couvrir plusieurs mois, est l'une des matrices biologiques les mieux adaptées à l'évaluation des expositions chroniques.

## Description des méthodes mises en œuvre

---

Phase 1 : Développement d'une méthode de mesure des tétrols de B[a]P dans les cheveux par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse en tandem triple quadripôle (GC-MS/MS). Ce développement s'appuiera sur celui mis en oeuvre au sein du LAHB pour l'analyse d'adduits de B[a]P à l'ADN dans les cellules mononucléées du sang périphérique.

Phase 2 : La méthode de mesure spécifique à l'analyse des tétrols de B[a]P sera étendue à la recherche non ciblée de nouveaux tétrols des autres HAP (dans l'ADN et les cheveux) afin d'orienter l'acquisition de standards de ces composés. Cette recherche sera réalisée par le LABERCA, via une approche de profilage différentiel. Deux instruments hybrides de type LC-MS/HRMS (trappe linéaire-trappe orbitale et/ou quadripole-temps de vol) seront utilisés et des méthodes de dérivations seront envisagées.

Phase 3 : Elaboration finale de la méthode de quantification en GC-MS/MS via l'acquisition des standards de tétrols de HAP identifiés lors de la phase 2.

Phase 4 : Application de la méthode à l'analyse d'échantillons d'ADN et de cheveux obtenus à partir d'un nombre limité de volontaires.

Les échantillons biologiques (ADN et poils) nécessaires au développement des méthodes analytiques seront issus de rats exposés à un mélange de 16 HAP (7 doses, per os, 90 jours). L'expérimentation animale, prise en charge par le LAHB, prendra fin en août 2013, rendant disponibles les prélèvements nécessaires à cette étude.

La durée du projet prévue est de 24 mois, chaque période de réalisation des 4 étapes décrites ci-dessus est estimée à 4,5 mois. Les 6 derniers mois étant consacrés à la valorisation et la rédaction du rapport final.

## 4. Membres participants au projet

---

**Equipe 1 : CRP-Santé - Laboratory of Analytical Human Biomonitoring (LAHB) - Université du Luxembourg**

Responsable de l'équipe : Mme Nathalie Grova

**Equipe 2 : Inra - USC2013 - LABERCA, ONIRIS - Nantes**

Responsable de l'équipe : M. Jean-Philippe Antignac

---

# Résumé Toxicogenomic2

---

**Responsable scientifique** : M. Frédéric Flamant

**Organisme** : Institut de Génomique Fonctionnelle - Ecole Normale Supérieure - Lyon

## 1. Titre

## Etude de faisabilité

24 mois

Analyse toxicogénomique des risques neurodéveloppementaux associés aux retardateurs de flamme poly-bromo-di-phenyl-ethers

## 2. Questions à la recherche

ACHIM 4 - Etudes des impacts des expositions à des risques chimiques en milieu de travail sur la reproduction et le développement, notamment les impacts des multi-expositions

ACHIM 6 - Modèles in vitro et in vivo chez l'animal et développement d'indicateurs globaux « d'effets cocktail » pour l'évaluation de la toxicité des mélanges de micropolluants en vue de l'évaluation d'une exposition chronique

## 3. Résumé

### Objectif détaillé

La neurotoxicité des poly-bromo-diphenyl-ethers (PBDE), très utilisés comme retardateurs de flamme, est un sujet controversé qui ne tardera sans doute pas à émerger dans les media. Ils sont soupçonnés d'agir comme des inhibiteurs des récepteurs nucléaires de l'hormone thyroïdienne (T3). Si tel est le cas, ils pourraient être, même à faible dose, de dangereux neurotoxiques. Nous clarifierons cette question en utilisant une analyse génomique in vitro, qui consiste à définir la réponse globale de cellules neurales en cultures manipulées pour répondre spécifiquement à la T3. Nous pourrions ainsi observer, à l'échelle du génome entier, la capacité des PBDE à modifier l'expression des gènes, et savoir si l'ensemble des gènes cibles de la T3 est sensible à l'action des PBDE. Ce projet est une version revue et améliorée d'un projet déposé en 2012, qui avait été classé sur liste complémentaire. Les changements sont indiqués pour chaque paragraphe.

### Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

Les perturbateurs thyroïdiens sont traditionnellement définis de façon très rudimentaire, par leur capacité à modifier le niveau circulant de T3 chez les rongeurs. Cette propriété est fréquemment observée avec de fortes doses de produit, qui agissent sur le foie en stimulant le catabolisme de la T3, et n'a pas grand sens en termes de santé publique. Les analyses biochimiques des récepteurs ne permettent pas non plus de prédire de manière fiable la toxicité éventuelle des ligands potentiels, parce qu'elles sous-estiment la diversité des modes de fonctionnement des récepteurs, qui agissent directement sur la transcription de nombreux gènes de multiples façons. Notre équipe utilise la génétique de la souris et les méthodes génomiques les plus récentes pour redéfinir l'action neurodéveloppementale de la T3. Elle a démontré qu'une mutation du récepteur nucléaire TR $\alpha$ , principal récepteur de la T3 dans les neurones, suffit à provoquer de graves anomalies du neurodéveloppement. Les conséquences de cette mutation sont similaires aux conséquences de l'hypothyroïdie congénitale (crétinisme), mais le niveau sérique de T3 reste inchangé. Ceci suggère que la conformation du récepteur muté est un élément déterminant, mais incompris, des atteintes neurodéveloppementales. Il découle de ces résultats que, si elles existent, des substances chimiques capables d'agir comme antagonistes du récepteur nucléaire TR $\alpha$  et de la placer dans une configuration défavorable seraient capables de compromettre le neurodéveloppement, sans modifier le niveau de T3 circulant. Des données publiées suggèrent que le plus utilisé des 209 PBDE, le composé décabromé BDE-209, pourrait entrer dans cette catégorie. Nous disposons de lignées cellulaires qui permettent de définir, de manière globale et précise, la capacité de bloquer l'action de la T3 dans les neurones en utilisant les dernières avancées de l'analyse globale de l'expression génétique (RNAseq)

## Argumentation du choix des questions

---

La capacité des substances environnementales à perturber la signalisation par l'hormone thyroïdienne est relativement peu étudiée. Ses implications pour le neurodéveloppement sont pourtant importantes. Les PBDE, en mélange, sont très fréquemment introduits dans les tissus et plastiques pour les rendre moins inflammables. L'exposition humaine est donc permanente et ces composés sont souvent détectables dans le sang. L'éventuelle neurotoxicité des PBDE à faible dose aurait donc des conséquences sanitaires importantes. Des études menées sur des souris et des rats nouveaux nés ont produit des résultats inquiétants et controversés.

## Description des méthodes mises en œuvre

---

Nous avons montré que la lignée neurale C17.2 ne répond pas à la T3 que si on impose l'expression d'un récepteur nucléaire de la T3 (cellules C17.2/TRa ou C17.2/TRβ). Nous avons ainsi défini un répertoire de gènes cibles de la T3 dans ces cellules (>300 gènes), qui se trouvent être en grande partie identique au répertoire des gènes normalement contrôlés par la T3 dans le cerveau au cours du neurodéveloppement par TRa. Nous avons également produit une lignée rapporteur (C17.2/TRa/Hrluc) qui permet de mesurer par un simple test d'activité luciférase la réponse à T3. Semestre 1 : Nous exposerons les cellules C17.2/TRa/Hrluc à des doses variables de T3 et de PBDE. Nous utiliserons le composé décabromé (BDE-209), déjà décrit comme perturbateur thyroïdien, des mélanges définis de PBDEs, et des métabolites de PBDEs générés par le foie. Les doses de PBDE et T3 pertinentes seront définies. Semestre 2 : Nous exposerons les cellules C17.2/TRa à des doses variables de PBDE et collecterons les ARN. Nous analyserons par Q-RT-PCR l'expression de quelques gènes cibles bien connus (Hr, Klf9, vegf, RC3) pour définir les doses minimum de PBDE capables d'interférer avec la réponse hormonale. Semestre 3 : Nous réaliserons une étude globale du transcriptome des cellules C17.2 et C17.2/TRa exposées à une dose pertinente de PBDE, par RNASeq. Nous pourrions alors définir tous les effets des PBDE sur l'expression des gènes et évaluer dans quelle mesure les PBDE entravent la réponse cellulaire à la T3. Les doses de PBDE potentiellement neurotoxiques pourront ainsi être précisément définies, et les conséquences neurodéveloppementales prédites.

Changement par rapport à la version 1 : Nous réaliserons les mises au point nécessaires à une transposition in vivo de ces résultats. Une souris transgénique porteuse de la construction Hrluc sera produite (semestre 2), et la réponse in vivo de cette construction validée en utilisant le propyl-thio-uracil pour induire une hypothyroïdie (semestre 3). Nous pourrions ainsi comparer l'action du BDE-209 in vivo and in vitro et envisager la valorisation de la lignée comme outil pour la neurotoxicologie.

## 4. Membres participants au projet

---

**Equipe 1 : Institut de Génomique Fonctionnelle - Ecole Normale Supérieure UMR 5242 - Lyon**  
Responsable de l'équipe : M. Frédéric Flamant

---

# Résumé VIRASI

---

**Responsable scientifique** : M. Bruno Lapied

**Organisme** : Laboratoire RCIM - UFR Sciences - Université d'Angers

## 1. Titre

Projet complet

36 mois

---

Virus d'insecte comme agents synergisants des insecticides dans la lutte anti-vectorielle

## 2. Questions à la recherche

---

LAVE 1 - Stratégies de contrôle de la transmission, plus ciblées et plus durables (identification de nouvelles substances actives et produits biocides pertinents pour la LAV, méthodes et intérêt d'une lutte par biocides alternatifs, gestion des résistances, lutte biologique, lutte génétique, lutte communautaire, identification et élaboration d'indicateurs d'efficacité des méthodes de lutte et d'impact sur les organismes non-cibles)

## 3. Résumé

---

### Objectif détaillé

---

Nous proposons de développer une nouvelle stratégie de lutte anti-vectorielle (LAV) reposant sur l'utilisation de virus spécifiques d'insecte (baculovirus, densovirus) comme agents synergisants des insecticides utilisés actuellement comme larvicides et adulticides et/ou de nouvelles générations. L'association virus/insecticide permettra de réduire les doses d'insecticides utilisées tout en augmentant leur efficacité. Pour mieux comprendre les mécanismes cellulaires impliqués dans la synergie virus/insecticide, des études seront réalisées *in vitro* sur les cellules nerveuses de moustique afin (i) d'évaluer l'effet de l'infection virale sur l'activation des voies de signalisations intracellulaires impliquées dans la régulation des cibles aux insecticides et (ii) de déterminer le rôle du virus comme agent synergisant, via l'activation des voies de signalisations, sur l'efficacité des insecticides. Pour valider cette stratégie, nous étudierons *in vivo* l'efficacité de la meilleure association virus/insecticide sur le comportement des moustiques sensibles et résistants aux insecticides. Des études toxicologiques sur des organismes non-cibles seront menées en parallèle pour vérifier l'innocuité de la stratégie.

### Argumentaire de l'originalité et/ou caractère novateur du projet

---

Les changements environnementaux et sociétaux influencent la distribution et la dynamique des agents pathogènes et de leurs vecteurs contribuant à l'émergence ou la réémergence d'épidémies (paludisme, dengue, chikungunya) dont les impacts sanitaires sont considérables. Malgré la mise en place en France du Grenelle de l'environnement et du durcissement de la réglementation européenne sur l'utilisation des biocides (directive 98/8/CE), qui réduisent le nombre de substances utilisables en santé publique, la LAV demeure une stratégie majeure de lutte/prévention contre la plupart des maladies transmises par les moustiques. Pour certaines maladies (dengue, chikungunya), il n'existe ni vaccin ni moyen curatif. La lutte chimique contre les moustiques demeure donc la principale stratégie pour endiguer ces maladies. Cependant l'utilisation intensive de produits de LAV et de produits phytosanitaires en agriculture depuis plus de 60 ans a pour impact la sélection de moustiques résistants aux insecticides. Il est donc urgent de développer de nouvelles stratégies de LAV afin d'optimiser l'efficacité d'un traitement tout en contournant les mécanismes de résistances.

Récemment, des études sur neurones d'insectes ont montré le rôle des processus de phosphorylation/déphosphorylation dépendants du calcium dans la modulation de la sensibilité des cibles aux insecticides. De plus, il a été montré au laboratoire RCIM que l'infection des cellules d'insectes par des baculovirus est associée à une augmentation du calcium intracellulaire impliqué dans l'activation de ces voies de signalisations. Dans ce projet, nous utiliserons ces données pour développer une nouvelle stratégie de LAV reposant sur l'utilisation de virus insecte (baculovirus, densovirus) comme agents synergisants des

larvicides et adulticides. L'association du virus avec des insecticides sélectionnés pour leur bon profil toxicité/écotoxicité dans le rapport d'expertise collective du GT LAV de l'Anses (2011) permettra d'optimiser l'efficacité du traitement. Ces études pharmaco-toxicologiques seront étendues à la recherche de nouveaux insecticides dont l'efficacité n'est pas démontrée actuellement sur moustiques.

### Argumentation du choix des questions

---

Notre projet vise à répondre à 4 questions majeures :

Comment optimiser l'efficacité d'un traitement chimique utilisé en LAV tout en réduisant les doses via une association virus/insecticide ?

Existe-t-il de nouveaux insecticides efficaces sur moustiques ?

Existe-t-il un risque écotoxicologique de l'association virus/insecticide pour les organismes non-cibles ?

Peut-on utiliser cette stratégie virus/insecticide sur moustiques in vivo ?

### Description des méthodes mises en œuvre

---

Le projet regroupe des méthodes (M) multidisciplinaires :

M1-Cultures cellulaires de neurones d'insectes et lignée cellulaire

M2-Electro-pharmacologie (technique de patch-clamp pour étudier les effets des associations virus/insecticide)

M3-Imagerie calcique (sondes fluorescentes Fura2-AM pour étudier les variations de calcium intracellulaire)

M4-Evaluation de l'effet synergique des associations virus/insecticide sur différentes populations de moustiques (différents stades larvaires, adultes, souches sensibles et résistantes)

M5-Tests sur abeilles et tests de toxicité standardisés (OCDE) sur invertébrés aquatiques (Daphnia, Chironomus) pour évaluer le risque écotoxicologique de l'association virus/insecticide

M6-Evaluation sur le terrain de l'effet synergique des associations insecticide/virus sur moustiques. Les études sur les adultes seront effectuées dans les cases expérimentales du réseau Anopheles Biology & Control qui est centre collaborateur de l'OMS pour l'évaluation des insecticides.

Calendrier :

Année 1: RCIM, DGIMI-M1, M2, M3

Année 2: RCIM, MIVEGEC et DGIMI-M1, M2, M3, M4

Année 3: MIVEGEC, Centres techniques et EQMA/ESE-M4, M5, M6

## 4. Membres participants au projet

---

### **Equipe 1 : Laboratoire RCIM - UFR Sciences - Université d'Angers**

Responsable de l'équipe : M. Bruno Lapied

### **Equipe 2 : Institut de Recherche pour le Développement - UMR MIVEGEC - Montpellier**

Responsable de l'équipe : M. Fabrice Chandre

### **Equipe 3 : Inra - UMR DGIMI - Montpellier**

Responsable de l'équipe : Mme Mylene Ogliastro

### **Equipe 4 : Inra - UMR0985 Ecologie et Santé des Ecosystèmes - Equipe Ecotoxicologie et Qualité des Milieux Aquatiques - Rennes**

Responsable de l'équipe : M. Hervé Le Bris